



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA
VE PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK
FAKTÖRLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR
İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Nisan, 2023

İSTANBUL



T.C.

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA
VE PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK
FAKTÖRLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR
İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ**

Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN

Nisan, 2023

İSTANBUL

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR'ün hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA VE PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK FAKTÖRLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATURA İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ” başlıklı uzman tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

.....

Üyeler:

.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/04/2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA VE PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK FAKTÖRLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Nisan, 2023

Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu tezin hazırlanmasında tez danışmanım Doç. Dr. Nuran Üstün katkıda bulunmuştur.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim boyunca bilgisi, tecrübeleri, disiplini ve güler yüzüyle bizlere rehberlik eden, ülkemizin en değerli hocalarından, sonsuz saygı duyduğum İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve Eğitim Sorumlusu Sayın Prof. Dr. H. Fahri OVALI'ya

Dünya literatürüne yön veren bilim insanı olmasının yanı sıra entelektüel ve naif kişiliğiyle kendime örnek aldığım Avrupa Anne Sütü Bankaları Birliği Başkanı, İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı İdari Sorumlusu ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Sertaç ARSLANOĞLU'na

Tez yazımı süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bilimsel yaklaşımının yanı sıra, zekasını, espritüel kişiliğini çok sevdiğim, her sıkıntıda bana destek olan Hocam, sevgili Ablam, değerli danışman hocam Doç. Dr. Nuran ÜSTÜN'e,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları branşında aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm poliklinik, servis ve yoğun bakım rotasyonları sırasında çalışma imkanı bulduğum İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniğinin başta tüm değerli öğretim üyelerine ve uzmanlarına,

Bu hastanedeki eğitimime başladığım ilk günden itibaren, beraber çalışmaktan keyif aldığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız hemşire arkadaşlarıma ve personellerimize,

Varlıklarıyla bana huzur ve neşe veren dostlarım Burçin ERGÜL, Dr Ayşe AŞIK, Dr. F.Zehra HAZIROĞLU, Dr Ecenur GÜDER, Dr İdil ERDEMİR ve Gözde DOĞAN'a,

Hayatım boyunca her daim yanımda olan, hayatıma yol vermemde, bugünlere gelmemde büyük emekleri ve sonsuz fedakarlıkları olan, beni bilimle ilk tanıştıran, rol modelim canım annem Tahire AŞKIN'a, karakteriyle ve sonsuz sevgisiyle içimi ısıtan ve güç veren canım babam İdris AŞKIN'a ve desteğini her zaman hissettiğim canım ağabeyim C. Safa AŞKIN'a,

Sevgisi ve desteğiyle her an yanımda olan; sabrı, sevkati, neşesi, gücü ve huzuruyla bu zorlu süreçte benimle beraber yürüyen, sevginin deniz aşırı mesafelerden bağımsız olduğunu gösteren canım biricik eşim Kaptan Burak GÜNGÖR'e

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayşe Merve GÜNGÖR



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. PREMATÜRİTE.....	3
2.1.1. Prematüre Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. Prematürite Risk Faktörleri ve Önemi	3
2.2. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI – İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA (GMK-İVK)	4
2.2.1. GMK-İVK Patogenezi	4
2.2.1. GMK – İVK Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	5
2.2.2. GMK – İVK Klinik Bulguları.....	8
2.2.3. GMK – İVK Tanısı	9
2.2.4. GMK-İVK Önleme ve Tedavisi	11
2.2.5. GMK-İVK Prognoz ve Mortalitesi.....	12
2.3. PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİ (PVL)	13
2.3.1. PVL Patogenezi.....	13
2.3.2. PVL Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	14
2.3.3. PVL Klinik Bulgular	14
2.3.4. PVL Tanı.....	15
2.3.5. PVL Tedavi	15

2.3.6. PVL Prognoz ve Mortalite	16
2.4. SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSLERİ.....	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
4. BULGULAR.....	22
4.1. GMK-İVK BULGULARI.....	22
4.1.1. GMK-İVK ile Natal Faktörler Arasındaki İlişki.....	23
4.1.2. GMK-İVK ile Prenatal Faktörler Arasındaki İlişki	24
4.1.3. GMK-İVK ile Postnatal Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	24
4.1.4. GMK-İVK ile Sistemik İnflamatur İndeksler İlişkisi	25
4.1.5. Doğum Ağırlığı < 1000 gr Olgularda GMK-İVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi.....	26
4.1.6. Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda GMK-İVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi.....	27
4.2. PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİ (PVL) BULGULARI.....	28
4.2.1. PVL ile Natal Faktörler Arasındaki İlişki	28
4.2.2. PVL ile Prenatal Faktörler Arasındaki İlişki.....	29
4.2.3. PVL ile Postnatal Faktörler Arasındaki İlişki	30
4.2.4. PVL ile Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi	31
4.2.5. Doğum Ağırlığı < 1000 gr Olgularda PVL İLE Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi.....	31
4.2.6. Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda PVL İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi.....	32
5. TARTIŞMA.....	34
5.1. GMK-İVK İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ	34
5.2. GMK-İVK VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ.....	38
5.3. PVL İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ	39
5.5. PVL VE SİSTEMİK İNFLAMMATUAR İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ.....	40
6. SONUÇ	42
KAYNAKLAR	43

KISALTMALAR

ADDA.....	Aşırı Düşük Doğum Ağırlığı
AGA.....	Appropriate Gestational Age
ANS	Ante Natal Steroid
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CBF.....	Cerebral Blood Flow (Serebral Kan Akımı)
C/S	Cesarean Section (Sezaryen)
CPR.....	Kaldiyopulmoner Resüsitasyon
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DA.....	Doğum Ağırlığı
DDA.....	Düşük Doğum Ağırlığı
EMR.....	Erken Membran Ruptürü
ES.....	Eritrosit
GMK.....	Germinal Matriks Kanaması
GY.....	Gestasyonel Yaş
İUGR.....	İntrauterin Gelişme Geriliği
İVK	İntraventriküler Kanama
MRG	Manyetik rezonans Görüntüleme
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PDA	Patent Duktus Arteriosus
PLT	Platelet (Trombosit)
PVHİ.....	Periventriküler Hemorajik İnfarkt
PVL.....	Periventriküler Lökomalazi
RDS.....	Respiratuar Distress Sendromu
ROP.....	Retinopathy of Prematurity
SGA	Small for Gestational Age
SPSS.....	Statistical Package for the Social Sciences
USG	Ultrasonografi
YDYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	Volpe'ye Göre GMK-İVK Sınıflaması ve Kraniyal US Bulguları	10
Tablo 2.2:	PVL Sınıflandırması (104)	15
Tablo 4.1:	GMK-İVK İle Natal Faktörler Arasındaki İlişki	23
Tablo 4.2:	GMK-İVK İle Prenatal Faktörler Arasındaki İlişki	24
Tablo 4.3:	GMK-İVK İle Postnatal Faktörler Arasındaki İlişki	25
Tablo 4.4:	GMK-İVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi	26
Tablo 4.5:	Doğum Ağırlığı <1000gr Olan Bebeklerde İVK İlişkisi	27
Tablo 4.6:	Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda GMK-İVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi	28
Tablo 4.7:	PVL İle Perinatal Faktörler Arasındaki İlişki	29
Tablo 4.8:	PVL İle Prenatal Risk Faktörleri Arasındaki İlişki	29
Tablo 4.9:	PVL İle Postnatal Faktörler Arasındaki İlişki	30
Tablo 4.10:	PVL İle Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki	31
Tablo 4.11:	Doğum Ağırlığı < 1000 gr Olgularda PVL İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi	32
Tablo 4.12:	Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda Hematolojik Parametreler ve PVL İlişkisi	33

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 3.1:	Çalışma Dizaynı	18
Şekil 4.1:	IVK Evrelerinin Dağılımı	22



ÖZET

PREMATÜRELERDE İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA VE PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİNİN RİSK FAKTÖRLERİ VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ

Giriş: Yenidoğan yoğun bakım alanındaki gelişmeler ile prematüre bebeklerin yaşam şansları artmıştır. Germinal matriks kanaması-İntraventricüler kanama (GMK-İVK) ve periventricüler lökomalazi (PVL) özellikle erken prematüre bebeklerde insidansı azalmakla birlikte halen sık görülen önemli sorunlardır ve uzun dönemde nörogelişimsel problemlerle ilişkilidir.

Sistemik inflamasyon indeksleri, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı kullanılarak türetilen ve kolayca uygulanabilen, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), pan-immun inflamasyon değeri (PIV) ve ,sistemik inflamasyon response indeksi (SIRI) gibi parametrelerdir ve inflamasyon cevabının şiddeti ile ilişkilidir.

Amaç: Prematüre bebeklerde GMK-İVK ve PVL sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemek ve aynı zamanda yeni bir parametre olan sistemik inflamatuar indeksler ile GMK-İVK ve PVL arasındaki ilişkiyi tanımlamayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2017- Eylül 2022 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde takip edilmiş, 32 gestasyon haftası ve altı 346 bebeğin dosyaları tarandı. Konjenital anomali, konjenital enfeksiyon saptanan olgular, kranial ultrasonografi yapılmadan kaybedilenler ve verileri eksik olan 24 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta toplam 322 olgu çalışmaya dahil edildi. Olguların demografik, klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sistemi taranarak kaydedildi. Tüm olguların kranial ultrasonografi ve MR sonuçları taranarak İVK ve PVL varlığı açısından değerlendirildi. GMK-İVK ve PVL olmayı etkileyen faktörlerin analizinde Binary Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Sistemik inflammatuar indeksleri tam kan sayımı parametreleri kullanılarak aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

Nötrofil- Lenfosit Oranı (NLO): Nötrofil / Lenfosit

Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO): Trombosit / Lenfosit

Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII): Trombosit x Nötrofil / Lenfosit,

Pan-İmmün İnflamasyon değeri (PIV) : Nötrofil x Trombosit x Monosit / Lenfosit

Sistemik İnflamasyon Response İndeksi (SIRI) : Nötrofil x Monosit / Lenfosit

Bulgular: Çalışmamıza 151 (%46,8) kız, 171(%53,2) erkek, toplam 322 prematüre yenidoğan bebek alındı. 322 olgunun 81'inde GMK-İVK varlığı saptandı. GMK-İVK sıklığı %25,2 olarak hesaplandı. GMK-İVK'sı olan 81 olgunun %42'si Evre 1, %30,9'u Evre 2, %14,8'i Evre 3 ve %12,3'ü Evre 4 İVK (PVHI) idi. Tek değişkenli analizde düşük gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı, antenatal steroid uygulanmaması, transport, düşük 1. ve 5. dakika APGAR skoru, doğum odasında entübasyon, RDS, mekanik ventilasyon ihtiyacı, hipotansiyon, PDA tedavisi ve TS transfüzyonu GMK-İVK ile ilişkili saptandı. Çoklu regresyon analizinde gestasyon yaşı [0,681 (0,582-0,797)] ve doğum odasında entübasyonun [2,595 (1,227-5,488)] GMK-İVK gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak saptandı. Tüm olgular incelendiğinde GMK-İVK ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Doğum ağırlığı <1000 gram olanlarda SII düzeyleri İVK olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük idi (132,03±122,56 ve 241,19±334,64, p=0,029).

Çalışmamızda PVL insidansı %12,7 olarak bulundu. PVL olgularının %64,1'i İVK ile birlikte, %35,9' u izole PVL idi. Çoklu regresyon analizinde İVK [4,584 (2,087-10,070)], mekanik ventilasyon ihtiyacı [3,921 (1,095-14,038)] ve mekanik ventilatör süresinin [1,013 (1,002-1,023)] PVL için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Tüm olgular incelendiğinde PVL ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Doğum ağırlığı >1000 gram olanlarda NLO, TLO, SII, PIV ve SIRI değerleri PVL olanlarda olmayanlardan anlamlı olarak yüksek idi.

Sonuç: Düşük gestasyon yaşı ve doğum odasında entübasyon GMK-İVK gelişimini artıran en önemli faktörler olarak saptanmıştır. İVK, preterm yenidoğanlarda PVL'nin en güçlü göstergesi olarak saptanmıştır. Bu nedenle İVK ve dolayısıyla PVL nin önlenmesinde doğum odasında ve sonrasındaki solunum desteği yaklaşımlarının iyileştirilmesi önemlidir.

Ayrıca özellikle doğum ağırlığı 1000 gram altı bebeklerde düşük SII değerleri İVK ile ilişkili olabilir. Doğum ağırlığı 1000 gram üstü bebeklerde yüksek sistemik inflamatuvar indeksleri PVL ile ilişkili olabilir. Sistemik inflamatuvar indekslerin preterm bebeklerde İVK ve PVL tanı ve prognozu ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, İntraventriküler kanama, Periventriküler lökomalazi, Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksi, Sistemik İnflamasyon İndeksleri



ABSTRACT

RISK FACTORS OF INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE AND PERIVENTRICULAR LEUKOMALACIA IN PREMATURES AND ASSOCIATION WITH SYSTEMIC INFLAMMATORY INDEXES

Background: With the developments in neonatal intensive care, the survival chances of premature babies have increased. Germinal matrix hemorrhage- Intraventricular hemorrhage (GMH-IVH) and periventricular leukomalacia (PVL) are still important problems, associated with long-term neurodevelopmental outcomes, although their incidence is decreasing, especially in premature babies.

Systemic inflammation indices are derived using neutrophil, lymphocyte and platelet counts, neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), platelet-lymphocyte ratio (TLR), systemic immune-inflammation index (SII), pan-immune inflammation value (PIV), and systemic inflammation response index (SIRI) and they are related to the severity of the inflammatory response.

Objective: We aimed to determine the frequency of GMH-IVH and PVL and associated risk factors in premature infants, and also to define the relationship between systemic inflammatory indices, a new parameter, and GMH-IVH, PVL.

Materials and Methods: The files of 346 infants at 32 weeks of gestation and below who were followed up in Istanbul Medeniyet University Göstepe Prof Dr Süleyman Yalçın Hospital Neonatal Intensive Care Unit between January 2017 and September 2022 were scanned. 24 patients with congenital anomalies, congenital infections, those who were lost without cranial ultrasonography, and missing data were excluded from the study. As a result, a total of 322 cases were included in the study. Demographic, clinical, imaging and laboratory data of the cases were recorded from patient files and by scanning the electronic registry system. Cranial ultrasonography and MRI results of all cases were scanned and evaluated for the presence of IVH and PVL. Binary Logistic Regression analysis was used to analyze the factors affecting GMH-IVH and PVL. Systemic inflammatory indices were calculated using the parameters of the complete blood count according to the formulas below.

Neutrophil to Lymphocyte Ratio (NLR): Neutrophil / Lymphocyte

Platelet-Lymphocyte Ratio (TLO): Platelet / Lymphocyte

Systemic Immune-Inflammation Index (SII): Platelet x Neutrophil / Lymphocyte

Pan-Immune Inflammation value (PIV): Neutrophil x Platelet x Monocyte / Lymphocyte

Systemic Inflammation Response Index (SIRI): Neutrophil x Monocyte / Lymphocyte

Results: A total of 322 premature newborn babies, 151 (46.8%) girls and 171 (53.2%) boys, were included in our study. Presence of GMH-IVH was detected in 81 of 322 cases. The frequency of GMH-IVH was calculated as 25.2%. Of 81 cases with GMH-IVH, 42% had Stage 1, 30.9% Stage 2, 14.8% Stage 3 and 12.3% Stage 4 (PVHI) hemorrhage. In univariate analysis, low gestational age and birth weight, no antenatal steroid administration, transport, low 1st and 5th minute APGAR score, intubation in the delivery room, RDS, need for mechanical ventilation, hypotension, PDA treatment and TS transfusion were found to be associated with GMH-IVH. In multiple regression analysis, gestational age [0.681 (0.582-0.797)] and intubation in the delivery room [2,595 (1.227-5.488)] were found to be independent risk factors for the development of GMH-IVH. When all cases were examined, no significant correlation was found between GMH-IVH and systemic inflammation markers. SII levels were significantly lower in those with a birth weight of <1000 grams than in those without IVH (132,03±122,56 and 241,19±334,64, p=0,029).

In our study, the incidence of PVL was found to be 12.7%. 64.1% of PVL cases were with IVH, and 35.9% were isolated PVL. In multiple regression analysis, IVH [4,584 (2,087-10,070)], need for mechanical ventilation [3,921 (1,095-14,038)] and duration of mechanical ventilation [1,013 (1.002-1.023)] were found to be independent risk factors for PVL. When all cases were examined, no significant correlation was found between PVL and systemic inflammation markers. NLR, TLR, SII, PIV and SIRI values were significantly higher in those with a birth weight of >1000 grams than in those without PVL.

Conclusion: Low gestational age and intubation in the delivery room were found to be the most important factors that increase the development of GMH-IVH. IVH was found to be the strongest predictor of PVL in preterm newborns. For this reason, it is important to improve respiratory support approaches in the delivery room and afterwards in the

prevention of IVH and therefore PVL. In addition, low SII values may be associated with IVH, especially in infants with a birth weight of less than 1000 grams. High systemic inflammatory indices may be associated with PVL in infants with a birth weight above 1000g. There is a need for extensive studies on the diagnosis and prognosis of systemic inflammatory indices, IVH and PVL in preterm infants.

Keywords: Premature, Intraventricular hemorrhage, Periventricular leukomalacia, Systemic Immune-Inflammation Index, Systemic Inflammation Markers



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Prematüre doğum 37 gebelik haftasından (259 günden az) önce doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanır. Tüm dünyada yaklaşık yüzde 10 oranında gözlenmektedir ve her yıl yaklaşık 15 milyon prematüre bebek doğmaktadır (1, 2). Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2021 yılında ülkemizde doğan 1 milyon 79 bin 842 bebeğin % 12'si prematüre olarak dünyaya geldi ve bu bebeklerin %88,5'i 32-36 hafta arasında, yüzde 11,5'i ise 32 haftanın altında idi (3). Ülkemizde son yıllarda perinatal ve neonatal sağlık hizmetlerindeki olumlu gelişmelere paralel olarak yüksek riskli yenidoğanların ve prematüre bebeklerin yaşama oranı yükselmiştir. Türk Neonatoloji Derneği'nin birçok merkezde yaptığı bir çalışmanın verilerine göre gestasyon yaşına (GY) göre mortalite oranları 22-24 hafta arası 2002 yılında %74,3 iken 2019 yılında %68,0'dır. Geç prematürelerde (34-36 hafta) 2002 yılında %9,3 iken; 2019 yılında %4,4 olarak bulunmuştur. Doğum ağırlığına (DA) göre mortalite oranları ise, <1000 gram bebekler için 2002 yılında %53,9 iken, 2019 yılında %25,4'tür. 1000 - 1499 gr bebekler için 2002 yılında %16,1 iken 2019 yılında %7,4'tür (4). Ancak, yaşama oranlarındaki artış ile paralel olarak bu bebeklerde sık görülen morbiditeler giderek daha da önem kazanmıştır.

Germinal matriks kanaması-intraventriküler kanama (GMK-İVK), yenidoğan ve özellikle prematüre bebeklerde beyin hasarının önemli bir nedenidir. Erken prematüre bebeklerde (GY <32 hafta) ve çok düşük doğum ağırlığı (DA <1500 gram) olan bebeklerde daha sıktır. Genel olarak GMK-İVK görülme oranı %20-25 oranında bildirilmiştir (5). GY< 26 hafta doğan prematüre bebeklerde ise bu oran yaklaşık %45'e yükselebilmektedir (6,7) Son zamanlarda yenidoğan bakımındaki gelişmelre paralel olarak ileri evre İVK oranlarında azalma gözlenmiştir ve 32. gebelik haftadan küçük pretermelerde %5-10 aralığında rapor edilmiştir (8-10). GMK-İVK, mortaliteyi artırmakla birlikte uzun dönemde konvülziyon, posthemorajik hidrosefali, serebral palsi ve mental retardasyon gibi nörolojik ve gelişimsel problemlerle sonuçlanabilmektedir. Hafif İVK (Evre 1-2) geçiren yenidoğanlarda serebral palsi oranı yaklaşık %10, nörosensöryel etkilenme (motor, kognitif, işitme ve görme sorunları) oranı yaklaşık %20'dir (11-13). Şiddetli İVK olgularında ise bu oran minimum %40 olarak verilmektedir (13,14).

Periventriküler lökomalazi (PVL), prematüre bebeklerdeki beyin hasarının başlıca nöropatolojik şeklidir ve nörolojik morbiditenin çoğunun temelini oluşturur. Gebelik yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça insidansı artan PVL, fokal ve diffüz olmak üzere ikiye ayrılır. Kistik PVL, beyaz cevherin derinlerinde tüm hücrelerin nekrozu ile karakterizdir. Diffüz formda ise oligodendrosit öncüllerinin yaygın hasarı mevcuttur (15). PVL'nin dünya çapında genel insidansı %19,8 ila %34,1 ve kistik form için %2,5 ila %23 arasında değişmektedir (16). Otopsi çalışmalarında erken doğmuş bebeklerin %75'ine kadar ve term bebeklerde %20'ye kadar PVL kanıtı bulunmuştur (17).

Sistemik inflamasyon indeksleri, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı kullanılarak türetilen ve kolayca rutin kullanıma uygulanabilen belirteçlerdir. Bu indeksler, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), pan-immun inflamasyon değeri (PIV) ve ,sistemik inflamasyon response indeksi (SIRI) gibi. bazılarının kanser, sepsis, pulmoner emboli gibi enflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıklarda prognoz öngörüsü ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (18-20).

Bu çalışmanın amacı; Ocak 2017 – Eylül 2022 tarihleri arasında, yaklaşık 5 yıllık sürede İstanbul Medeniyet Üniversitesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Servisi'nde izlenen preterm bebeklerde GMK-İVK ve PVL sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini belirlemektir. Aynı zamanda yeni bir parametre olan sistemik inflamatuvar indekslerle (NLO, PLO, SII, PIV ve SIRI) ile GMK-İVK ve PVL arasındaki ilişkiyi tanımlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREMATÜRİTE

2.1.1. Prematüre Tanımı ve Sınıflandırılması

Gestasyon; fetal gelişim için konsepsiyondan doğuma kadar geçen süre olarak tanımlanır. Gestasyonel yaş (GY) veya postmenstrual yaş; Amerikan Pediatri Akademisi tarafından son adet tarihinin ilk gününden doğuma kadar geçen süre olarak adlandırılmıştır. Gestasyon yaşı kadın doğum hekimi açısından obstetrik riskleri, yenidoğan hekimi açısından ise yüksek riskli bebekleri belirlemek için önemlidir (21)

Prematürelilik, bebeklerin doğduğu gebelik yaşı ile tanımlanır. Prematürite, 37 gebelik haftasından (259 günden az) önce meydana gelen bebeklere denilmektedir. Farklı prematürelilik dereceleri, gestasyonel yaş veya doğum ağırlığı (DA) ile tanımlanır. Prematürite GY'ye göre şu şekilde sınıflandırılır (21);

- Aşırı derece erken preterm : ≤ 28 hafta
- Çok erken preterm: 28 hafta ile 31 hafta 6/7 gün
- Orta derece erken preterm: 32 hafta ile 33 hafta 6/7 gün
- Geç preterm: 34 hafta ile <36 hafta 6/7 gün

Prematüre bebekler, zamanında doğan bebeklere göre daha küçük olma eğilimindedir.

Prematürite ayrıca DA'ya göre sınıflandırmada şu şekilde tanımlanır (21) ;

- Düşük doğum ağırlıklı (DDA): 1500-2500gr
- Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA): 1000-1499gr
- Aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA): <1000 gr

2.1.2. Prematürite Risk Faktörleri ve Önemi

Prematüre doğumların %70-80'i spontan olarak gelişmekle birlikte, %20-30'u maternal ve fetal nedenlere bağlıdır. Preterm doğumlar göreceli olarak yaygındır ve tüm

doğumların yaklaşık % 5 ile %18'ini oluşturur. Preterm doğumla ilgili risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir (22).

Obstetrik faktörler: Önceden preterm doğum veya servikal opreasyon, uterus anomalileri

Maternal özellikler: anne yaşının ileri ya da çok genç olması, düşük vücut kitle indeksi, düşük sosyoekonomik düzey, beslenme yetersizliği, prenatal bakım yetersizliği

Gebelik ile ilgili faktörler: Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik, çoğul gebelik, fetal anomaliler, vajinal kanama (plasenta previa), poli/oligohidramniyoz, maternal hastalıklar (hipertansiyon, diyabet, tiroid hastalıkları), abdominal cerrahi, psikolojik sorunlar, madde kullanımı, enfeksiyonlar.

Dünya genelinde prematürite 5 yaş altı çocuklarda en sık ölüm nedenidir ve her yıl yaklaşık 1 milyon çocuk prematürite ile ilişkili komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir (23). Gelişmiş ülkelerde aşırı preterm bebeklerde (GY< 28 hafta) mortalite oranı yaklaşık %25 olup, bu oran GY<25 hafta olanlarda %50' ye çıkmaktadır (6). Gelişmemiş ülkelerde prematüriteye bağlı mortalite oranları daha yüksektir (24). Ayrıca bu bebekler hayatta kalanlar ciddi sakatlık açısından yüksek risk altındadır. Hayatta kalan pek çok bebek, öğrenme güçlükleri, büyüme ve gelişme geriliği, görme ve işitme sorunları gibi uzun dönem sekellerle karşı karşıya kalmaktadır (6) .

2.2. GERMİNAL MATRİKS KANAMASI – İNTRAVENTRİKÜLER KANAMA (GMK-İVK)

2.2.1. GMK-İVK Patogenezi

Prematüre bebeklerdeki kanamaların kaynağı foramen Monro seviyesinde kaudat çekirdek ile talamus arasında yer alan germinal matriksteki (GM) küçük kan damarlarıdır. Nöropatolojik çalışmalar, kanamanın öncelikle venöz sistemle serbestçe iletişim kuran kapiller ağ içinde olduğunu, ancak kanamanın arteriyel dolaşım içinde de meydana gelebileceğini göstermektedir. GM'deki damarlar serebral arterler ile derin serebral venler arasındaki sınırdan yer alır ve hipoksiye ve/veya artan venöz basınca maruz kaldıklarında geçirgenlikleri artar (5). Kanama ependimal astarı bozabilir ve lateral ventriküle uzanabilir.

Preterm bebeklerde GMH-IVH patogenezinde iki ana faktör söz konusudur (25)

- Germinal matriks fragilitesi
- Serebral kan akışındaki bozukluklar

Germinal matriks frajilitesi: Germinal matriks fetal beyinde 8 ile 36. haftalar arasında gözlenen, bazı spesifik nöronal ve glial hücrelerin üretildiği geçici bir yapıdır. Bu yapı fetal hayatta 15. haftadan sonra hızla genişlemeye başlar, 23-26. haftalarda maksimum büyüklüğe ulaşır ve 36. haftadan sonra gerileyerek kaybolur (26).

Germinal matriks yoğun kapiller bir ağa sahiptir. Preterm bebeklerde, yetersiz yapısal destek sistemi GM'yi özellikle hemodinamik dengesizlik olduğunda kanama ve yaralanmaya karşı savunmasız hale getirir. GM içindeki kapiller ağ, yapısal destekten yoksun ve metabolik olarak oldukça aktif olan çok sayıda ince duvarlı, büyük kan damarlarından oluşur (5). GM'nin mikrovaskülatürü, perisitlerin azlığı, olgunlaşmamış bazal lamina ve astrosit uç ayaklarında sıkı bağlantı ve glial fibriler asidik protein (GFAP) eksikliği ile anjiyojenik kan damarlarının bolluğu nedeniyle özellikle hassastır. Daha olgunlaşmamış bebeklerde, normalde olgunlaşmayla birlikte gelişen kan damarları için yapısal bir bileşen olan glial lifler de daha azdır (5). Kırılgan kapiller ağ, terminal veni oluşturan ve internal serebral vene boşalırken U dönüşü şeklinde yön değiştiren iyi gelişmiş bir derin venöz sisteme drene olur. Venöz sistemin tıkanıklığa ve staza eğilimlidir ve serebral venöz basınç artışı sonucu GMK-İVK'ya yol açabilir (5).

Serebral kan akışı bozuklukları: Preterm bebeklerde CBF dalgalanmaları GMK-İVK ile ilişkilidir (27, 28). Preterm bebekler, term bebeklere kıyasla serebral otheregülasyon yetersiz olduğu için serebral kan akışındaki değişikliklere karşı özellikle savunmasızdırlar. Bu bozulma, bebeğin sistemik kan basıncındaki değişiklikler sırasında serebral kan akışını sabit tutamadığı için basınç-pasif bir dolaşımla sonuçlanır. Sonuç olarak, sistemik kan basıncındaki artış veya düşüşler serebral kan akışında benzer değişikliklerle yansıtılır ve GM'nin kırılgan kan damarlarının yaralanmasına yol açar. GMK-İVK'ya yol açabilen CBF dalgalanmalarında rol oynayan diğer faktörler arasında anemi, hiperkarbi, asidemi, hipoglisemi, asfiksi ve sistemik kan basıncındaki ani yükselmeler (sıvı bolusları ile hızlı hacim genişlemesi ve nöbetler nedeniyle) yer almaktadır (29, 30).

2.2.1. GMK – İVK Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

GMH-IVH genellikle prematüre bebeklerde görülür ve insidansı GY ve DA azaldıkça artar. Erken prematüre bebeklerde (GY <32 hafta) ve çok düşük doğum ağırlığı (DA <1500 gram) olan bebeklerde daha sıktır. Genel olarak GMK-İVK görülme oranı %20-25 oranında bildirilmiştir (5). GY< 26 hafta doğan prematüre bebeklerde ise bu oran yaklaşık %45'e yükselebilmektedir (6,7) Son zamanlarda yenidoğan bakımındaki gelişmelere paralel olarak ileri evre İVK oranlarında azalma gözlenmiştir ve 32. gebelik

haftadan küçük pretermelerde %5-10 aralığında rapor edilmiştir (8-10).National İnstitute of Child Health and Human Development'ın (NICHD) yaptığı bir çalışmada 22 ile 28 hafta arasında doğan ve doğum ağırlıkları 401 ila 1500 g arasında olan 34.636 bebeğin ciddi GMK-İVK'nın genel oranının 1993 ile 2012 arasında yüzde 19'dan yüzde 15'e düştüğü saptanmıştır (6). Avustralya ve Yeni Zelanda Neonatal Ağı'nın 1995 ile 2012 yılları arasında doğan ve beyin görüntüleme taraması yapılan 60.068 erken preterm bebekle yaptığı bir çalışmada, genel İVK riski %20,2 ve şiddetli GMK-İVK (III veya IV derece) riski %5,2 saptanmıştır (31).

Prematürite, gestasyon yaşı baskın risk faktörü olmasına rağmen, GMK-İVK riskini etkileyen antenatal glukokortikosteroid ve neonatal transport gibi ek faktörler de vardır.

Antenatal Steroid (ANS): Preterm doğum riskinin olduğu gebelerde uygun endikasyonlarla ANS tedavisinin, yenidoğanda GMK-İVK'yı önlediği birçok çalışmada bildirilmiştir (32-35). Yakın tarihte yayınlanmış bir sistematik derlemede ANS uygulaması sonucunda GMK-İVK riskinde belirgin azalma olduğu sonucuna varılmıştır (36). Ancak, tekrarlanan steroid uygulamalarının beyin gelişimi üzerinde olumsuz etkileri olabileceği ve GMK-İVK sıklığını azaltmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (37).

Transport: Nakil gereken bebeklerde GMK-İVK gelişme olasılığı daha yüksektir. ABD Ulusal Yatan Hasta Örnek Veri Tabanından yapılan bir çalışmada, 1500gr altı doğan 67.596 preterm bebek incelenmiş ve nakledilen bebeklerde GMK-İVK gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). Birleşik Krallık'tan elde edilen verilerde, erken doğmuş bebeklerde (GY <28 hafta) yaşamın 48 saati içinde doğum sonrası transportun, hayatta kalanlar için daha büyük ölüm riski ve ciddi beyin lezyonları ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (39).

Respiratuar Distres ve Mekanik Ventilasyon: Prospektif kohort bir çalışmada, respiratuar distres sendromu (RDS) nedeniyle invaziv mekanik ventilasyon uygulanan bebeklerde İVK sıklığının arttığı, özellikle mekanik ventilasyon süresi yedi günden fazla uzayan bebeklerin riskinin daha çok arttığı bildirilmiştir. Ayrıca ilk günden kafein başlanan bebeklerde İVK riskinin azaldığı saptanmıştır (40). RDS ile ilgili olarak özellikle hipoksi-hiperkarbi ataklarını tetiklediğini ve bunların serebral kan akımının bozulmasına yol açacağından İVK riskini artırdığı düşünülmektedir (41-43).

Hipotansiyon: Serebral kan akımındaki ani dalgalanmalar GMK-İVK'ya neden olabilir. Pretermdeki serebral kan akımı otoregülasyonu termlere göre daha immatürdür ve bu durum sistemik kan basıncındaki dalgalanmalarda serebral kan akımının korunamadığı 'basınc-pasif' sirkülasyona ve sonuçta frajil damarların hasarlanmasına neden olur.

Preterm bebeklerde hipotansiyon; sıvı kısıtlaması, miyokard disfonksiyonu, adrenokortikal yanıtların zayıf olması sonucu gelişmektedir. Birçok gözlemsel çalışma, hipotansiyonun, özellikle inotropik destek gerektirenlerin, aşırı erken doğmuş bebeklerde (GA <28 hafta) GMK-IVK riskini artırdığını bildirmiştir (44-46). Başka bir çalışma, dopamine güçlü bir yanıtın (ortalama arter basıncında >10 mmHg artış) GMK-IVK riskinin azalmasıyla ilişkili olduğunu, dopamine yanıt vermemenin ise IVK riskini artırdığını gösterdi (47).

Ayrıca artmış sistemik arteriyal basınç, anemi, hızlı ve yüksek miktarda sıvı replasmanı, sodyum bikarbonat tedavisi serebral kan akımında dalgalanmalara sebep olarak İVK riskini artırmaktadır (25). Ayrıca doğum odasında kardiyopulmoner resüsitasyon aşırı erken doğan bebeklerde (GA <28 hafta) GMH-IVH ve ciddi IVH riskini artırmaktadır (48). Doğumhanede, şiddetli İVK, artan sayıda entübasyon girişimi, pozitif basınçlı ventilasyon sırasında yanlılıkla yüksek tidal hacim verilmesi ve end-tidal karbondioksitte büyük dalgalanmalar ile ilişkilendirilmiştir (49-51).

Koryoamnionit: Yapılan birkaç gözlemsel çalışmada, maternal intrauterin enfeksiyon ve/veya koryoamnionit ile ilişkili GMK-IVK riskinde artış olduğu bildirilmiştir (52, 53). Maternal intrauterin enfeksiyonu GMK-IVK ile ilişkilendiren dolaylı kanıtlar, uzamış membran rüptürü için doğum öncesi antibiyotik kullanımının tüm GMK-IVK derecelerinin insidansını azalttığını gösteren bir meta analizde saptanmıştır (54).

Maternal Hipertansiyon/Preeklampsi: Yapılan birkaç retrospektif çalışmada, şiddetli eklampsi ve HELLP sendromu olan annelerin yenidoğanlarında normal kan basıncına sahip annelere kıyasla GMH-IVH'nin arttığını bildirmiştir (55, 56).

Perinatal Asfiksi: 32 haftadan önce doğan 267 prematüre bebekte yapılan bir çalışmada perinatal asfiksinin ileri evre İVK'yı 3,46 kat artırdığı gösterilmiştir (33). Yapılan bir başka çalışmada 32-35 hafta arası doğan serebral palsili her yedi bebekten birinde asfiksi öyküsü varlığı saptanmış ve bunlarda 36 hafta üzeri asfiksi ile doğanlara göre daha yüksek oranda İVK saptanmıştır (57).

Doğum Şekli: Doğum yolunun GMK-IVK riskini etkileyip etkilemediği belirsizliğini korumaktadır. Doğum eylemi ve vajinal doğum sırasında, fetal başın uterus tarafından sıkıştırılması, teorik olarak GMK-IVK'yi şiddetlendirecek olan merkezi venöz basıncı artırır (5). Literatürün sistematik incelemesine dayanan klinik çalışmalardan elde edilen bilgiler yetersiz olsa da, gözlemsel veriler ağırlıklı olarak doğum şekline bağlı olarak GMK-IVK riskinde herhangi bir farklılık bildirilmemektedir (58). Bununla birlikte, prematüre bebeklerle (GY <30 hafta) ilgili daha küçük çalışmalarda, GMK-IVK'nin sezaryen doğuma kıyasla vajinal doğumla doğan bebeklerde ortaya çıkma olasılığının daha

yüksek olduğunu bildirilmiştir (59, 60). Sınırlı kanıtlar ayrıca aktif doğum ile şiddetli GMK-IVK arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir (61).

Geç Kord Klemplenmesi: Literatürde bazı çalışmalarda, kordonun geç klemplenmesinin GMK-IVK'de bir azalma ile ilişkili olduğunu bildirilmesine rağmen (62, 63) başka büyük bir klinik çalışmada, kordonun geç klemplenmesi ile azalan GMK-IVK riski arasında bir ilişki gösterilememiştir. 1566 prematüre bebek (GY<30 hafta) ile yapılan bu çalışmada, 36. gebelik haftasında ölüm veya majör morbidite veya GMK-IVK riski sonucu açısından <10 saniye ve >60 saniye kordon klemplenmesi arasında fark bulunamamıştır (64).

Trombositopeni ve Koagülasyon Anomalileri: Tüm yenidoğanların yaklaşık %1-3'ünde düşük trombosit değerleri görülmektedir (65). Yapılan çok merkezli bir çalışmada trombositopenik pretermelerde vaginal doğumda GMK-IVK daha yüksek bulunmuştur (66).

Genetik Faktörler: Hemostatik genlerdeki mutasyonların prematüre doğan bebekleri GMK-IVK'ye yatkın hale getirip getirmediğine dair çelişkili raporlar vardır. Vaka raporları, faktör V Leiden mutasyonlarını GMK-IVK ve PVHI için bir risk faktörü olarak göstermiştir (67). Bazı vaka raporlarında, kollajen genlerindeki (COL4A1 ve COL4A2) veya sıkı bağlantı proteinindeki (JAM3) mutasyon, ciddi doğum öncesi intrakraniyal kanama ile ilişkilendirilmiştir. Ancak büyük kohortlarla bildirilen bir çalışma yoktur (68). Veriler çelişkili olsa da, proinflamatuvar sitokin interlökin (IL)-6'daki polimorfizmlerin IVK riski için genetik modifiye ediciler olduğu öne sürülmüştür (69).

2.2.2. GMK – İVK Klinik Bulguları

Preterm bebeklerde görülen GMK-IVK üç farklı klinik tabloya neden olabilir (70);

Sessiz Tablo: Günümüzde en sık görülen klinik tablodur. Belirgin bir klinik semptom gözlenmez, rutin kraniyal US taramasında saptanır.

Akut Tablo: Klinik bulgular genellikle günler içerisinde kademeli olarak ilerler. Beslenme problemleri, solunum paterninde bozulma, letarji gibi bilinç düzeyi değişiklikleri ve anormal nörolojik muayene bulguları görülebilir. Rutin kraniyal ultrasonografi taramasının yapılmadığı dönemlerde en sık rastlanan kanama tipi iken, günümüzde azalma göstermiştir.

Katastrofik (Hızla İlerleyen) Tablo: En az görülen tablodur. Genel durumun saatler içinde hızla bozulması gözlenir. Hastanın kliniğinde ani kötüleşme, hipotansiyon, hipoventilasyon ya da apne, metabolik asidoz, bilinç düzeyi değişiklikleri, hipotoni,

deserebre postür, özellikle tonik formda nöbetler, fiks dilate pupiller gibi kraniyal sinir disfonksiyonları görülebilir. Ayrıca gergin ve kabarık ön fontanel bulguları saptanabilir. Laboratuvar incelemelerinde hematokrit düzeyinde ani düşme ve uygunsuz antidiüretik hormon salgısı bulguları görülebilir (71).

Prematüre bebeklerde hemen hemen tüm GMK-İVK'lar doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde ve çoğunluğu ilk gün içinde gerçekleşir. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin (DA ≤ 1500 gram) meta-analizi, GMH-IVH vakalarının yarısının yaşamın altı saatinde meydana geldiğini ve vakaların yalnızca üçte birinin 24 saat sonra meydana geldiğini tahmin etmiştir (72). GMK-İVK'nın geç başlangıcı tipik olarak, büyük duktal şantları veya hipotansiyonu olan bebeklerde görülen düşük superior vena kava akışına bağlı olabilen düşük serebral kan akışı ile ilişkilidir (73, 74). Doğum ağırlığı <1750 g olan bebeklerde doğumdan kısa süre sonra seri ultrason muayenelerinin yapıldığı bir seride, hastaların yüzde 20'sinde GMK-İVK 1. saatten önce saptandı (75).

2.2.3. GMK – İVK Tanısı

Kranial ultrasonografi (US): GMK İVK tanısında yaygın olarak kullanılır. Akut GMK-İVK'ı tespit etmede yüksek hassasiyeti, kolay taşınabilirliği (yatak başı görüntüleme) ve iyonize radyasyon olmaması nedeniyle tercih edilen görüntüleme yöntemidir (5, 76). Germinal matriks, ventriküller veya serebral parankimdeki kanı ve diğer ekojenik anormallikleri belirlemek için rutin olarak koronal ve parasagittal ultrason görüntüleri alınır. Ultrasonografi, kanamanın yeri, kapsamı ve ventriküler dilatasyon varlığına bağlı olarak GMK-İVK'nın ciddiyeti derecelendirebilir. Bununla birlikte, kraniyal USG, beyaz madde ve serebellumdaki düşük dereceli kanamalar ve ilişkili lezyonları belirlemede manyetik rezonans görüntülemeye göre daha az duyarlıdır (77).

GMK-İVK evrelemesinde Papile sınıflaması (78), yaygın olarak kullanılmasına rağmen, günümüzde patofizyoloji zeminine dayanan, kraniyal US görüntüleri baz alınarak Volpe (5) tarafından geliştirilmiş olan sınıflamanın kullanılması önerilmektedir (Tablo 2.1). Papile sınıflamasına göre Evre 4 kanama, GMK'nın beyaz cevher içine yayılmasından kaynaklandığı değerlendirilmiştir ancak günümüzde GMK-İVK'ya eşlik eden yetersiz venöz drenajın neden olduğu beyaz cevherin medüller venlerinin hemorajik infarktı (PVHI) olarak kabul edilmektedir.

Tablo 2.1: Volpe'ye Göre GMK-İVK Sınıflaması ve Kranial US Bulguları

Evre	Parasagittal kranial ultrasonografi kesitindeki görünüm
Evre 1	Germinal matriks kanaması (GMK) Bu kanama ventrikülün içine taşabilir ancak ventrikülün <%10'unu
Evre 2	Ventrikül alanının %10-50'sini dolduran kanama
Evre 3	Ventrikül alanının >%50'sini dolduran kanama (Posthemorajik ventriküler dilatasyon eşlik edebilir)
Periventriküler Hemorajik İnfarkt	Kanamanın olduğu tarafta parankimal kanama (Herhangi bir evreye eşlik edebilir)

Rutin kranial ultrasonografi taraması: GMK-İVK vakalarının yaklaşık yarısı klinik olarak sessiz olduğundan, erken doğmuş bebeklerde rutin ultrason taraması yapılmalıdır. Türk Neonatoloji Derneği Germinal Matriks Kanaması-İntraventriküler Kanama Ve Komplikasyonlarının Tanı Ve Yönetimi Rehberi 2021 önerileri aşağıda özetlenmiştir (79).

- GY <28 hafta doğan bebekler için, taramalar doğumu takiben ilk 24 saat içinde, ilk hafta boyunca iki veya üç kez, sonrasında düzeltilmiş yaşı 34. Haftaya ulaşana kadar iki hafta aralılarla ve taburculukta veya term olduğunda yapılır.
- GY> 28 hafta doğan bebekler için ilk günde, dört ile yedinci günlerde, sonrasında düzeltilmiş yaşı 34. Haftaya kadar iki hafta aralıklarla ve taburculukta veya term olduğunda yapılır.
- Herhangi bir ani klinik kötüleşmeden sonra (apneler, sepsis, NEK, cerrahi işlem vb.) taramalar tekrarlanmalıdır.

GMK-İVK ile uyumlu anormal klinik semptomları olan herhangi bir hastaya da kranial USG yapılmalıdır. Bununla beraber, orta ile geç pretermatüre bebeklerde kranial USG taraması için henüz özel bir kılavuz bulunmamaktadır (79).

Kranial Manyetik Rezonans (MR) Görüntüleme: Özellikle beyaz cevher anomalileri, daha küçük kanama ve kistlerin gösterilmesinde son derece önemlidir (80). Ancak görüntülemenin uzun sürmesi ve pahalı olması nedeniyle taramada kullanılan ilk seçenek değildir.

Bilgisayarlı tomografi: Özellikle ventrikülo-peritoneal şant operasyonuna aday hastalarda İVK'nın yerini ve genişliğini saptamada kullanılmaktadır. Fakat riskli

bebeklerin transportunun problemlili olması ve radyasyon riski nedeniyle kullanımı önerilmemektedir.

2.2.4. GMK-İVK Önleme ve Tedavisi

GMK-İVK'nın en önemli risk faktörünün prematürite olması sebebiyle, kanamayı önlemenin en etkili yolu da prematüritenin önlenmesidir (6). Prematüre doğum için yüksek riskli gebelerin belirlenmesi, takibi ve prematüre doğumun tokolitik ajanlarla erken tedavisi yapılmalıdır. Tokolitik ajan tedavisi ile doğum eyleminin geciktirilerek ANS uygulaması ve gebelerin ileri düzey merkezlere nakledilmesi sağlanmaya çalışılır. 32. gebelik haftası öncesinde doğma riski yüksek olan pretermilerin intrauterin nakli GMK-İVK'nın önlenmesinde etkili yöntemlerden biridir (25).

Güncel literatürde klinik koriyoamniyonitin tespiti ve tedavi edilmesi, GMK-İVK'nın önlenmesi açısından önerilmektedir (81, 82). Canlandırma gerektirmeyen prematürelerde kord klemplenmesinin en az 30 saniye süreyle geciktirilmesi giderek yaygınlaşan bir uygulamadır. Bu konuyla ilgili yapılan bir meta analizde, gecikmiş kord klemplenmesinin GMK-İVK'yı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (83).

Prematüre bebeklere doğumda resusitasyon esnasında 5. dakikada hedef oksijen saturasyonu (SpO₂) değeri olan %80-85'e ulaşmalarını sağlayacak oksijen desteği verilmelidir. Bu hedef saturasyon değerinin altında seyrettiğinde GMK-İVK riskinde artış olduğu hatırlanmalıdır. Canlandırma gerektiren preterm bebeklerde gerekli işlemler "nazikçe" yapılmalı, canlandırma esnasında özellikle sarsılmalar ve ağırlı uyaranlardan kaçınılmalıdır (84). Çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde, doğum salonunda çok sayıda entübasyon denemesi, hipotermi, hipoksi ve hiperoksi, hipokarbi ve hiperkarbiden kaçınılmasının GMK-İVK'yı azaltabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Tüm bu durumlar, preterm beyin kan akımında dalgalanmalar ve perfüzyon bozukluklarına neden olarak GMK-İVK riskini artırabilir. Bunların yanısıra, sodyum bikarbonat infüzyonu, sıvı yüklemesi ve inotrop uygulamaları ile de GMK-İVK sıklığında artış olabilmektedir (85, 86).

Hipogliseminin beyin kan akımında artışa neden olduğu, hiperglisemi ve/veya hipernatreminin de serum ozmolaritesini yükselterek kanama riskini arttırdığı bilindiğinden, kan şekeri ve serum sodyum değerlerine dikkat edilmeli ve normal sınırlarda tutulması hedeflenmelidir (87, 88). Yaşamın ilk haftasında endikasyon dışı eritrosit transfüzyonlarından kaçınılması ile çok düşük doğum ağırlıklı preterm bebeklerde GMK-

İVK sıklığında azalma olduğu gösterilmiştir (89). Koagülasyon bozuklukları da endikasyonlar dahilinde tedavi edilmelidir.

Preterm bebeklerde mümkün olan her durumda non-invazif solunum desteği yöntemlerinin tercih edilmesi, ventilatördeki bebeklerin ventilatörle senkronizasyonunun sağlanması ve GY< 27.hafta olan aşırı preterm bebeklerde daha az invazif sürfaktan uygulaması (LISA) yönteminin kullanılması ile GMK-İVK sıklığında azalma bildirilmektedir (90, 91).

GMK-İVK ortaya çıktıktan sonra ilerlemesini önlediği gösterilmiş herhangi bir tedavi şekli bulunmamaktadır. Bu nedenle, yukarıda sayılan koruyucu yöntemler büyük önem taşımaktadır. GMK-İVK'nın tedavisi destek tedavi, komplikasyonların erken tespit ve tedavi edilmesi ve uzun dönemde nörogelişimsel problemlerin erken tanınması ve erken müdahale yöntemleriyle nöroplastisitenin desteklenmesi ilkelerine dayanmaktadır (5, 10).

2.2.5. GMK-İVK Prognoz ve Mortalitesi

GMK-İVK, erken doğmuş bebeklerin ortak bir sorunu olmaya devam etmektedir ve yenidoğan dönemi beyin gelişimi için kritik bir pencere olduğundan, genellikle önemli nörogelişimsel engellilikle ilişkilidir. Nörogelişimsel problemler, gebelik haftası, eşlik eden morbiditeler, GMK-İVK'nın evresi ile yakın ilişkilidir (92, 93).

Evre I ve Evre II kanamaların nörogelişimsel morbiditelerle ilişkisi tartışmalıdır. Yakın tarihli bir çalışmada serebral palsi oranı, Evre I ve Evre II kanama için yaklaşık %10 olarak bildirilmektedir (11, 12). Evre I ve Evre II kanamada tüm nörosensöryel gerilik (kognitif / motor / işitme / görme problemleri) oranı yaklaşık %20'dir. Evre III kanama için serebral palsi oranı %30 olarak bildirilmektedir (13, 14). Evre III kanamaya PHVD eşlik etmesi durumunda risk artar. Zamanında ve doğru müdahalelerde bulunulması ile mortalite / serebral palsi / ağır nörogelişimsel gerilik riski yaklaşık %50 bebekten, %33 bebeğe düşer. PVHI ortaya çıktığında hemiparezi riskinde belirgin artış olmaktadır. Güncel literatürde bu oran minimum %40 olarak verilmektedir. Ancak günümüzde PVHI sonrasında serebral palsi olan bebeklerin dahi çoğunun iyi bir rehabilitasyon planıyla ile desteksiz yürüyebildiği ve yaklaşık %66'sının normal kognitif skorlara sahip olduğu akılda tutulmalıdır (94).

Mortalite, gebelik haftası, eşlik eden hastalıklar ve GMK-İVK'nın evresi ile yakın ilişkilidir. Yakın tarihli geniş bir çalışmada mortalite, Evre I için %4 ve Evre II için %10 olarak bildirilmiştir. Evre III kanamada mortalite, güncel literatürde yaklaşık %20 oranında bildirilmektedir. Evre III kanamaya posthemorajik ventriküler dilatasyonun (PHVD) eşlik

etmesiyle bu oran %30'lara kadar artış gösterebilir (8) . Periventriküler hemorajik infarkt (PVHİ) için mortalite son 20 yılda büyük düşüş göstermiştir. Kanamanın bilateral olması, birden fazla beyin lobunu kaplaması veya beyin orta hattında şifte neden olması ile mortalite riski artar (94).

2.3. PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİ (PVL)

2.3.1. PVL Patogenezi

“Lökomalazi” kelimesi yunanca beyaz anlamına gelen “leukos” ve yumuşama anlamına gelen “malacia” kelimelerinden türetilmiştir. Periventriküler Lökomalazi (PVL), prematüre bebeklerde serebral beyaz cevherdeki hemorajik olmayan nöropatolojik anormalliklerin önde gelen nedenlerinden birisidir (15). PVL fokal ve diffüz olmak üzere iki histopatolojik komponent ile tanımlanmaktadır. Fokal komponentte beyaz cevherde tüm hücrel elementlerde lokalize nekroz ve kist oluşumu görülmektedir. Diffüz komponentte daha hafif hasarlanma olur. Oligodendroglial prekürsörlerde diffüz hasarlanma ile karakterize olan hücrel bir olaydır. PVL'nin temel nörolojik sekeli olan beyaz cevherde miyelin kaybına bağlı olarak gelişen beyaz cevherde hacim azalması ve ventrikülomegali gelişir (95).

Gebelik yaşı 24 haftaya ulaştıktan sonra beyin gelişiminde migrasyon azalmaya, nöronal maturasyon ve organizasyon hızlanmaya başlar. Aynı zamanda bu haftadan itibaren pre-oligodendrositler immatür oligodendroglial hücrelere farklılaşır ve miyelinizasyon başlar. Gebelik yaşı 28 hafta olduğunda oligodendroglial hücrelerin %90'ını pre-oligodendrositler oluşturur. Kırkıncı haftada miyelinizasyonun ancak %50'si tamamlanmış olur. Yapılan çalışmalar pre-oligodendrositlerin, hem prekürsörlerine hem de immatür oligodendrositlere, mikroglia, astrositler ve aksonlara göre hasara daha duyarlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle 23-32. gebelik haftaları arası periventriküler hasar için en riskli dönem olarak kabul edilmektedir (96). Pre-oligodendrositler antioksidan enzim sistemlerinin yetersiz olması nedeniyle hipoksi iskemi sonucu oluşan oksidan hasar ve ortaya çıkan serbest oksijen ve nitrojen radikallerine daha duyarlıdır. Kalsiyum geçirgenliği yüksek glutamat (AMPA, NMDA) reseptörlerinin aşırı ekspresyonu bu hücreleri eksitotoksisteye de duyarlı kılmaktadır. Bununla birlikte bu hücrelerde IFN- γ ve TNF- α reseptörleri de daha fazladır; bu nedenle sitokinlerden daha çok etkilenirler. İskemi ve enfeksiyon/inflamasyon sonucu oluşan eksitotoksistite ve serbest radikal hasarı bu nedenle özellikle pre-oligodendrositleri etkilemektedir. Serebral vasküler yapılar veya otoregulasyon normal olsa bile sistemik hipotansiyon, hipokarbi ve serebral

vazokonstriksiyon, hassas olan bu hücrelerin ölümü için yeterlidir. Bu nedenle, beyaz cevher hasarı daha çok pre-oligodendrositlerin ortaya çıkış zamanına ve yaygın olduğu bölgelere bağlıdır (97).

2.3.2. PVL Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

PVL prematüre bebeklerde term bebeklere göre daha sık görülmektedir ve insidansı gebelik yaşı azaldıkça artmaktadır. Bu hastalık, serebral hemisferlerin olgunlaşmamış beyaz cevherini etkiler ve 24-32 gebelik haftalarında ve doğum ağırlığı <1500gr olan bebeklerde pik yapar (98). Literatürde PVL insidansı tüm PVL vakaları için %19,8-%34,1 ve kistik PVL için %2,5-%23 olarak bildirilmiştir. Daha önce yapılan nöropatolojik bir çalışmada PVL oranının preterm bebeklerde %75'e, term bebeklerde ise %20'ye kadar çıktığı saptanmıştır (99).

PVL için klinik risk faktörleri hipoksi, iskemi veya inflamasyonu artıran prenatal, natal veya neonatal faktörler olabilir (100).

Prenatal faktörler: Çoğul gebelik, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), anormal plesenta ve kordon yerleşimi, maternal enfeksiyon, tokolitik ajanlar, EMR, antenatal steroid verilmemesi

Natal faktörler: Plesental abrupsiyon, maternal kanama, anormal fetal kalp hızı, fetal asidoz

Postnatal faktörler: Enfeksiyon, hipokarbi, hipotansiyon, vazopresör gereksinimi, patent duktus arteriozus (PDA), NEK, cerrahi veya sepsis sonrası PVL geç bulgu olabilir.

2.3.3. PVL Klinik Bulgular

PVL gelişen bebekler herhangi bir spesifik nörolojik semptom göstermeyebilir ve nispeten iyi huylu bir klinik seyir gösterebilir. İlk semptomlar alt ekstremitelerde azalmış tonus, boyun ekstansörlerinde artmış tonus, apne, bradikardi, sinirlilik ve zayıf beslenme ile birlikte psödobulbar felç gözlenebilir (101). PVL'nin uzun dönem bulguları arasında spastik dipleji, motor kusurlar, bilişsel kusurlar, görsel kusurlar ve davranışsal/dikkat kusurları yer alır. Klinik nöbetler nadir olmakla birlikte, PVL'nin şiddetli formlarında görülebilir (102).

2.3.4. PVL Tanı

Periventriküler Lökomalazi, kranial ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme veya bilgisayarlı tomografi kullanılarak teşhis edilebilir.

Kranial US: Kranial US, prematüre bebeklerde PVL'nin değerlendirilmesi için tercih edilen ilk yöntemdir. Sonografik olarak, PVL başlangıçta lateral ventriküllere komşu pariyetal lobda veya frontal lobda oldukça ekojenik bir alan olarak görünür. Lateral ventriküllere komşu olan parankim, koroid pleksustan daha ekojenik görünüyorsa PVL düşünülmelidir (103).

Tablo 2.2: PVL Sınıflandırması (104)

Evre 1	7 günden uzun süren geçici periventriküler ekodansiteler
Evre 2	Küçük, lokalize frontoparietal kistlere dönüşen geçici periventriküler ekodansiteler
Evre 3	Geniş periventriküler kistik lezyonlara dönüşen periventriküler ekodansiteler
Evre 4	Yoğun kistik lezyonlara dönüşen derin beyaz maddeye uzanan ekodansiteler

Kranial MR: Erken dönemde PVL'yi göstermede ultrasonografiden daha başarılıdır ancak prematüre bebeklere MR çekmek stabil olmayan bebeklerde her zaman mümkün olmayabilir. MR, kistik ve kistik olmayan beyaz madde hasarını daha yüksek hassasiyetle tespit edebilir (105). Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, PVL'nin daha erken algılanmasını sağlar (106). PVL düşündüran MR görüntülemesi olan bebeklerin, bilişsel ve davranışsal sorunlar geliştirme açısından daha fazla risk altında olduğu saptanmıştır. MR kistlerin çözülmesinden ve iç kapsül ve talamustaki değişikliklerden sonra glial skarları net bir şekilde saptar. İç kapsülün arka kolundaki sinyal değişiklikleri serebral palsy gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (107).

2.3.5. PVL Tedavi

PVL için spesifik bir tedavi bulunmamaktadır. PVL'si olan bebeklere yakın nörogelişimsel takip gerekmektedir. Pediatri, çocuk nörolojisi, gelişimsel pediatri, fizyoterapi, ergoterapi ve oftalmoloji tarafından takip yapılmalıdır. Erken dönemde multi sistemik yaklaşım ve tedavi stratejileriyle semptomlar azaltılabilir ve bebeğin motor fonksiyonları arttırılabilir (108).

2.3.6. PVL Prognoz ve Mortalite

Kistik PVL, alt ekstremitte fonksiyonlarını kontrol eden daha derin ve daha medial lif yollarına zarar vererek spastik diplejiye yol açar. Üst ekstremitte işlevi, daha fazla lateral liflerin tutulumuyla da bozulabilir (5). Başlangıçta, bebeklerde düşük ton ve zayıf baş kontrolü, boyun ekstansörlerinde artmış ton, apne, bradikardi, sinirlilik ve zayıf beslenmeyle birlikte psödobulber felç olabilir . Birkaç hafta sonra, spastik diplejinin karakteristik özellikleri (artmış tonüs, canlı derin tendon refleksi, alt ekstremitelerde makaslama, kontraktürler ve anormal kaba ve ince motor koordinasyon bozukluğu görülebilir. Diffüz beyaz cevher tutulumu kuadripleji ile sonuçlanabilir (100). Serebral görme bozukluğu PVL'nin önemli bir sekeli olup MR'daki optik radyasyondaki anormallikler ile tahmin edilebilir (109).

2.4. SİSTEMİK İNFLAMASYON İNDEKSLERİ

Sistemik inflamasyon indeksleri, nötrofil, lenfosit ve trombosit sayısı kullanılarak türetilen ve kolayca rutin kullanıma uygulanabilen belirteçlerdir. Bu indeksler, nötrofil-lenfosit oranı (NLO), trombosit-lenfosit oranı (TLO), sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), pan-immun inflamasyon değeri (PIV) ve ,sistemik inflamasyon response indeksi (SIRI) gibi parametrelerdir. Bazılarının kanser, sepsis, pulmoner emboli gibi enflamasyonla ilişkili çeşitli hastalıklarda prognoz öngörüsü ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde yardımcı olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (18-20).

Nötrofil Lenfosit Oranı (NLO): Mutlak nötrofil sayısının, mutlak lenfosit sayısına bölünmesi ile hesaplanır ve rutin tam kan sayımı verileri kullanıldığı için kolay ve ekonomik bir belirteçtir. Strese karşı oluşan fizyolojik yanıtta nötrofil sayısı artar ve lenfosit sayısı azalır. Nötrofil lenfosit oranı stres ve inflamasyonun bir göstergesi olarak birçok durumda çalışılmıştır. Yakın tarihte yapılan çalışmalarda, NLO'nun, birçok hastalığın tanı ve prognozunu belirlemedeki önemi gösterilmiştir. Sistemik inflamasyonla birlikte seyreden diyabetes mellitus, koroner arter hastalıkları, ülseratif kolit ve inflamatuvar artritler gibi hastalıklarda NLO'da anlamlı bir artış gösterilmiştir (110). Ayrıca, preterm doğum eyleminde NLO değerinin daha yüksek olduğu ve preterm doğum eylemini predikte etmede NLO'nun kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (111). Şiddetli preeklampside NLO değerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (112).

Trombosit Lenfosit Oranı (TLO): Trombositler, çekirdeksiz ve granüller içeren hücrelerdir. Bu granüller vasıtası ile salınan kemokinler, sitokinler, immünglobülinler, proteazlar ve koagülasyon faktörleri trombositlerin fonksiyonlarından sorumludur.

Trombositlerin aktive olması sonucu salınan kemokin ve sitokinler trombositlerin immün cevabında yer alır. Trombositler endoteldeki inflamasyon bölgesine yapışarak salgıladıkları kemokinlerle inflamasyon alanına lökositlerin gelmesi ve bu lökositlerin aktive olmasına yardımcı olur. Trombositlerin koagülasyon dışında immün ve inflamatuvar süreçte etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca içerdikleri mikrobisidal enzimler ve kemokinler aracılığı ile patojenlerle savaşırlar (113). Ayrıca kronik inflamasyon durumlarında megakaryositlerde proliferasyon ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış ortaya çıkar. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Bunların sonucu olarak enfeksiyon ve inflamasyon durumlarında TLO değerinde artış gözlenmektedir. Yapılan bir çalışmada preterm erken membran rüptürü olan hastalarda TLO değerinin daha yüksek olduğu ve tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir (114).

Sistemik İmmün-İnflamatuvar İndeks (SII): Nötrofil sayısı ile trombosit sayısının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değerdir. Lökositler strese karşı fizyolojik bir yanıt oluşturur ve bu yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında azalma ile kendini gösterir. İnflamatuvar süreçlerde kandaki nötrofil sayısında artış görülür. Trombositlerin ana görevi hemostaz ve koagülasyon sistemi üzerine olmakla birlikte kronik inflamatuvar süreçlerde megakaryositik serinin proliferasyonunda artış ve buna bağlı olarak trombosit sayısında artış izlenir. Lenfosit sayısı ise artan apoptosis nedeniyle azalma eğilimindedir. Tüm bu değerlerin tek bir parametre altında toplanması SII'yi oluşturmuştur. SII inflamatuvar cevapla ilgili olarak özellikle kanser gibi durumlarda prognostik bir faktör olarak kullanılabileceği bildirilmiştir (115)

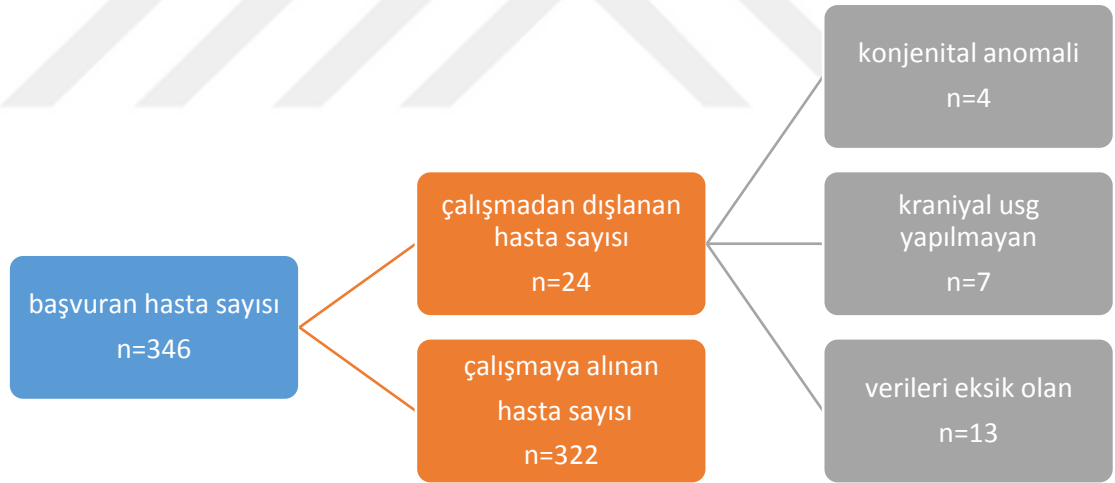
Sistemik İnflamasyon Yanıt indeksi (SIRI): Monositler, nötrofillere benzer şekilde fagositoz yolu ile inflamatuvar cevapta rol oynar. Ayrıca salgıladıkları sitokinler aracılığı ile de immün sisteme aktif katkı sağlar. Enfektif ve inflamatuvar süreçlerde monosit sayısında artış izlenir. İnflamatuvar süreçte oluşan sitokinler monosit, makrofaj ve nötrofilleri uyarak sayılarında artışa sebep olmaktadır. Kemoatraktan sitokin de denilen interlökin-8 (IL- 8), monosit/makrofaj ve nötrofillerin inflamasyon alanına göç etmesini ve fagositik etki ile inflamatuvar yanıtı arttırmasını sağlar. SIRI monosit, nötrofil ve lenfosit sayılarını kombine eden (Monosit x Nötrofil /Lenfosit) bir parametredir. SIRI, inflamatuvar ve bağışıklık durumunun dengesini yansıtmaktadır. Yüksek nötrofil ve monosit, düşük lenfosit düzeyleri nedeniyle yüksek saptanan SIRI değerleri güçlü inflamasyonun ve zayıf immün yanıtın göstergesi olarak kabul edilir.

Pan-İmmün İnflamasyon Değeri (PIV): Nötrofil sayısı ile trombosit ve monosit sayılarının çarpımının lenfosit sayısına bölünmesi ile elde edilen bir değerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif, kesitsel çalışma, Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesinde yapıldı. Araştırma protokolü İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca 5.10.2022 tarih, 2022/0584 numaralı karar numaralı yazısı ile onaylanmıştır (Ek etik kurul onam formu).

Çalışma grubunun belirlenmesi: Hastanemiz Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Ocak 2017-Eylül 2022 yılları arasında izlenen gebelik yaşı 32 hafta ve altı olan 346 bebeğin dosyaları çalışmaya dahil edilme açısından tarandı. Konjenital anomali, konjenital enfeksiyon saptanan olgular, kranial ultrasonografi yapılmadan kaybedilenler ve verileri eksik olan 24 hasta çalışmadan çıkarıldı. Sonuçta toplam 322 olgu çalışmaya dahil edildi (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Çalışma Dizayını

Verilerinin toplanması: Çalışmaya dahil edilen olguların demografik, klinik, görüntüleme ve laboratuvar verileri hasta dosyalarından ve elektronik kayıt sistemi taranarak kaydedildi.

Demografik özellikler: Gebelik yaşı, doğum ağırlığı, cinsiyet, doğum şekli, APGAR skorları ve prenatal faktörler (anne yaşı, antenatal steroid ve magnezyum kullanımı, EMR, koryoamniyonit, gestasyonel diyabet, preeklampsi, maternal enfeksiyon, poli/oligohidramniyoz, plasental patoloji (plasenta previa, abrasyon) kaydedildi.

Klinik özellikler: Doğumda entübasyon, transport edilme, respiratuar distres sendromu (RDS), hipotansiyon, inotrop kullanımı, hipo/hiperglisemi, PDA ve tedavisi, invaziv mekanik ventilasyon gereksinimi, eritrosit ve trombosit transfüzyonu, mekanik ventilasyon süresi, sepsis, nekrotizan enterokolit (NEK), bronkopulmoner displazi (BPD), mortalite ve yatış süresi kaydedildi.

Tüm olguların kranial ultrasonografi sonuçları taranarak İVK ve PVL varlığı kaydedildi. Ayrıca kranial MR sonuçları PVL varlığı açısından değerlendirildi. İVK tanı zamanı ve evresi kaydedildi. ,Bu taramalar sonucunda her bebek için en yüksek evre not edildi. Evre I-II hafif, Evre III-IV şiddetli İVK olarak sınıflandırıldı.

Laboratuvar özellikleri: Olguların ilk 24 saat içindeki kan gazı (pH, Baz açığı), tam kan sayımı parametreleri (hemoglobin, lökosit, nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit) ve C-reaktif protein (CRP) değerleri kaydedildi.

Sistemik inflammatuar indeksleri tam kan sayımı parametreleri kullanılarak aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

Nötrofil- Lenfosit Oranı (NLO): Nötrofil / Lenfosit

Trombosit-Lenfosit Oranı (TLO): Platelet / Lenfosit

Sistemik İmmun-İnflamasyon İndeksi (SII): Platelet x Nötrofil / Lenfosit,

Pan-İmmun İnflamasyon değeri (PIV) : Nötrofil x Platelet x Monosit / Lenfosit

Sistemik İnflamasyon Response İndeksi (SIRI) : Nötrofil x Monosit / Lenfosit

Tanımlar:

Gestasyon haftası: Son adet tarihi esas alınmakla birlikte; obstetrik parametreler ve ultrasonografi ile desteklendi. Uyumsuz olan hastalarda Yeni Ballard Skorlaması yapıldı.

Gestasyonel diyabet: İlk olarak gebelikte ortaya çıkan ya da gebelik sırasında tanı konulan glukoz tolerans bozukluğu olarak kabul edildi.

Gebelik hipertansiyonu: Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi ve kronik hipertansiyon tanısı alan hastalar kabul edilmiştir. Gestasyonel hipertansiyon, proteinüri veya yeni başlayan hedef organ hasarı belirtileri yokluğunda ≥ 20 gebelik haftasında hipertansiyon başlangıcı (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ve / veya diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg olarak tanımlanır) olarak kabul edilmiştir. Preeklampsi ise; bu ölçümlere proteinüri ya da hedef organ hasarının eşlik etmesi olarak tanımlanmıştır

Erken membran rüptürü: Membranların açılmasından doğuma kadar geçen sürenin 18 saat ve üzerinde olması

Koryoamniyonit: Amniyon sıvısını çevreleyen zarların inflamasyonunu ifade eden bu durumun klinik tanısı: başka bir enfeksiyon kaynağı olmadan $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateş varlığı ve diğer bulgulardan (anne ve/veya bebekte taşikardi, lökositoz, uterin hassasiyet ve kötü kokulu vaginal akıntı) en az bir tanesinin daha eşlik etmesi ile tanımlandı.

Antenatal steroid kullanımı: Anneye doğumdan önce 2 doz betametazon tedavisi verilmesi olarak tanımlandı.

Respiratuar distress sendromu (RDS): Postnatal ilk saatlerde solunum desteği ihtiyacı gözlenen ve surfaktan verilen olgular olarak tanımlandı.

Hipoglisemi: serum glukoz düzeyi $< 45 \text{ mg/dl}$ olarak tanımlandı.

Patent duktus arteriozus (PDA): Ekokardiyografi sonucunda hemodinamik açıdan anlamlı saptanan ve tedavi gerektiren olgular PDA var kabul edildi

Sepsis: Klinik semptomlar ve kültür (Kan, beyin omurilik sıvısı) pozitifliği olması veya klinik bulguları olup kültürde etken gösterilememesi olarak tanımlandı.

NEK: Modifiye Bell evrelemesine göre evre 2A ve üzeri hastalık olarak kabul edildi. (116).

BPD: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tarafından belirlenen sınıflandırılma kullanılarak orta-ağır BPD olarak tanımlandı (117).

Tüm kayıt, prenatal, natal, postnatal bilgi ve izlemlerin yer aldığı “Çalışma Takip Formu” (**Ek A**) oluşturulmuş ve tüm toplanan veriler her hasta için ayrı formlara kaydedildi.

Olgular GMK-IVK ve PVL varlığına göre gruplandırılarak risk faktörleri değerlendirildi. Bu gruplarda hesaplanan sistemik inflamasyon belirteçleri (SII, NLO, PLO, PIV ve SIRI) karşılaştırıldı. Ayrıca olgular doğum ağırlıklarına göre 1000 gram altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrılarak GMK-IVK ve PVL ile sistemik inflamasyon belirteçleri arasındaki ilişki açısından değerlendirildi

İstatiksel Yöntemler: İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versiyon 21.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı veriler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, sayı ve yüzde değerler kullanıldı. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher testi ile

karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler student t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann-Whitney U Testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak kabul edildi.

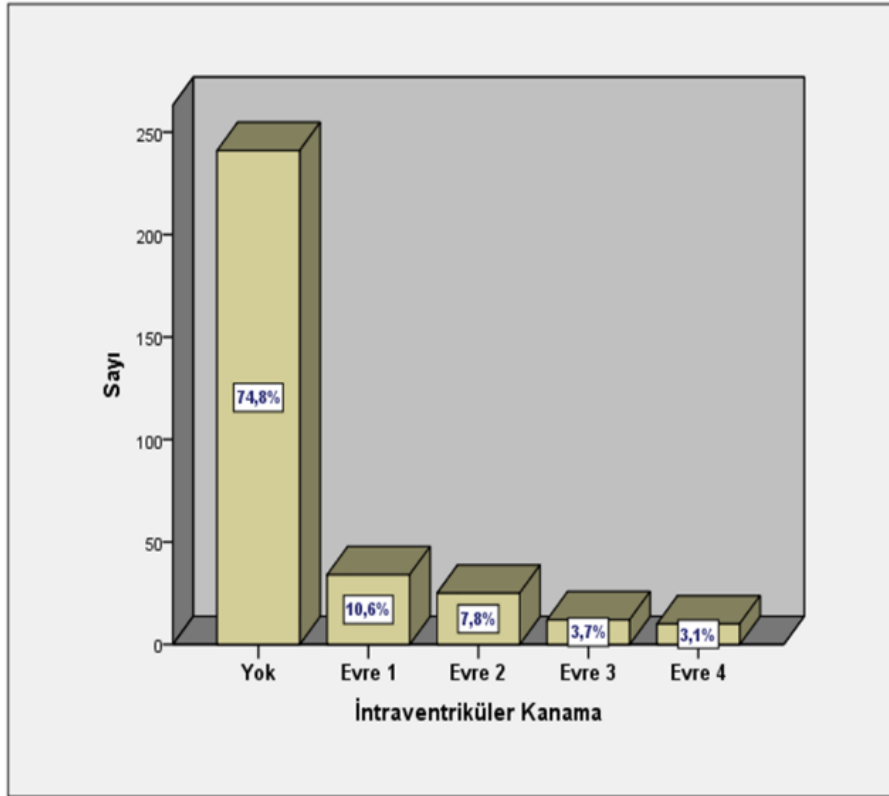


4. BULGULAR

Bu çalışmaya 151 (%46,8) kız, 171(%53,2) erkek, toplam 322 prematüre yenidoğan bebek alındı. Olguların ortalama gestasyon yaşı $28,26 \pm 2.50$ hafta, doğum ağırlığı $1146,72 \pm 406,65$ gram idi. Olguların %37'sinin (n= 119) gestasyon yaşı < 28 hafta, %63'ünün (n=203) gestasyon yaşı 28-32 hafta idi. Doğum ağırlığı 1000 gram altında olanların oranı %39,7 (n=128) idi. Antenatal steroid uygulanma oranı %71,1, antenatal magnezyum uygulanma oranı %47,5 olarak gözlemlendi. Sezaryen doğum oranı ise %78,5 (n=249) idi.

4.1. GMK-İVK BULGULARI

Toplam 322 olgunun 81'inde GMK-İVK varlığı saptandı. GMK-İVK sıklığı %25,2 olarak hesaplandı. GMK-İVK'sı olan 81 olgunun %42'si (n=34) Evre 1, %30,9'u (n=25) Evre 2, %14,8'i Evre 3 (n=12) ve %12,3'ü (n=10) Evre 4 İVK (PVHI) idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: İVK Evrelerinin Dağılımı

4.1.1. GMK-İVK ile Natal Faktörler Arasındaki İlişki

GMK-İVK ile natal faktörler arasındaki ilişki Tablo 4.1’de gösterilmiştir. GMK-İVK gelişen olguların %70,4’ünde gebelik yaşı < 28 hafta, %66,7’sinin doğum ağırlığı < 1000 gram idi. Ortalama gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı GMK-İVK olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi (sırasıyla, 25,51±2,40 vs 28,85±2,25 hafta ve 898,91±333,81 vs. 1230,01±393,39 gram). APGAR skorları GMK-İVK olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi. Doğumda entübasyon oranı ise GMK-İVK olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek idi (%74,1 vs %40,7). Kan gazı PH değerleri gruplar arasında benzer olmakla birlikte, baz açığı GMK-İVK olan grupta olmayanlardan yüksek bulundu.

Tablo 4.1: GMK-İVK İle Natal Faktörler Arasındaki İlişki

	GMK-İVK (-) N=241	GMK-İVK (+) N=81	P değeri
Gebelik yaşı, n (%)			<0,001
< 28 hafta	62 (25,7)	57 (70,4)	
> 28 hafta	179 (74,3)	24 (29,6)	
Doğum ağırlığı, n (%)			
< 1000 gram	74 (30,7)	54 (66,7)	<0,001
> 1000 gram	167 (69,3)	27 (33,3)	
Doğum şekli, n (%)			0,845
Normal	50 (21,2)	18 (22,2)	
Sezaryen	186 (78,8)	63 (77,8)	
Cinsiyet, n (%)			0,305
Kız	117 (48,5)	34 (42)	
Erkek	124 (51,5)	47 (58)	
1dk Apgar skoru, Ort±SS	5±2,2	4±2,1	0,003
5dk Apgar skoru, Ort±SS	7,2±2,0	6,3±2,1	0,002
Kord pH, Ort±SS	7,31±0,11	7,23±0,59	0,072
Kord BE, Ort±SS	3,91±3,28	5,11±3,75	0,036
Doğumda entübasyon, n (%)	98 (40,7)	60 (74,1)	<0,001

4.1.2. GMK-İVK ile Prenatal Faktörler Arasındaki İlişki

GMK-İVK ile prenatal faktörleri arasındaki ilişki Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabetes, EMR, koryoamnionit, oligohidramniyoz, plasental patolojiler ile GMK-İVK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ANS tedavisi uygulanma oranı GMK-İVK olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak düşük idi. Antenatal magnezyum tedavisinin GMK-İVK üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanamadı.

Tablo 4.2: GMK-İVK İle Prenatal Faktörler Arasındaki İlişki

	GMK-İVK (-) N=241	GMK-İVK (+) N=81	P değeri
Anne yaşı (yıl), Ort±SS	29,51±6,09	30,75±6,68	0,140
Gebelik Hipertansiyonu, n (%)	74 (30,7)	29 (35,8)	0,395
Gestasyonel Diyabetes, n (%)	21 (8,8)	5 (6,2)	0,457
Erken membran rüptürü, n (%)	60 (24,9)	26 (32,1)	0,205
Korioamnionit, n (%)	19 (7,9)	9 (11,1)	0,373
Oligohidramnios, n (%)	15 (6,3)	7 (8,6)	0,461
Plasental patoloji, n (%)	13 (5,4)	6 (7,4)	0,512
Antenatal steroid, n (%)	179 (74,3)	50 (61,7)	0,031
Antenatal magnezyum, n (%)	119 (49,8)	34 (42)	0,224

4.1.3. GMK-İVK ile Postnatal Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

GMK-İVK ile postnatal faktörler arasındaki ilişki Tablo 4.3’de gösterilmiştir. Transport edilme oranı GMK-İVK olan olgularda olmayanlara göre daha yüksek idi. RDS, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, hipotansiyon ve vazopressor kullanımı GMK-İVK olan olgularda olmayanlara göre daha yüksek idi. Hipoglisemi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. PDA, BPD oranı GMK-İVK olan olgularda olmayanlara göre daha yüksek, mekanik ventilasyon süresi daha uzun saptandı. Sepsis ve NEK oranları gruplar arasında benzer idi. Eritrosit süspansiyonu transfüzyonu oranı gruplar arasında benzer iken trombosit süspansiyonu transfüzyonu GMK-İVK olan grupta olmayanlara göre daha fazla idi.

Tablo 4.3: GMK-IVK İle Postnatal Faktörler Arasındaki İlişki

	GMK-IVK (-) N=241	GMK-IVK (+) N=81	P değeri
Transport	27 (11,2)	17 (21)	0,027
RDS	149 (61,8)	71 (87,7)	<0,001
Mekanik Ventilasyon	136 (56,4)	65 (80,2)	<0,001
Hipotansiyon	30 (12,5)	29 (35,8)	<0,001
Vazopressor kullanımı	25 (10,4)	24 (29,6)	<0,001
Hipoglisemi	16 (6,7)	4 (4,9)	0,578
PDA	54 (22,5)	29 (35,8)	0,018
Sepsis	92 (38,3)	23 (28,4)	0,107
ES tranfüzyonu	60 (24,9)	22 (27,2)	0,686
TS transfüzyonu	43 (17,9)	28 (34,6)	0,002
NEK	6 (2,5)	4 (4,9)	0,275
BPD	35 (14,5)	28 (34,6)	<0,001
Mortalite	21 (8,7)	16 (19,8)	0,007
Mekanik ventilasyon süresi	20,31±26,89	49,35±41,58	<0,001
Yatış süresi	49,00±33,94	81,05±51,09	<0,001

GMK-İVK ile ilişkili risk faktörleri (gestasyon yaşı, antenatal steroid, transport, 5. dakika APGAR skoru, doğum odasında entübasyon, RDS, mekanik ventilasyon ihtiyacı, hipotansiyon, PDA tedavisi ve TS transfüzyonu) içeren çoklu regresyon analizinde incelendi. Gestasyon yaşı [0,681 (0,582-0,797), $p<0,001$] ve doğum odasında entübasyonun [2,595 (1,227-5,488), $p=0,013$] GMK-İVK gelişiminde bağımsız risk faktörleri olduğu saptandı.

4.1.4. GMK-İVK ile Sistemik İnflamatur İndeksler İlişkisi

IVK olan ve olmayan olguların doğumdaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.4’de gösterilmiştir. Toplam lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri benzer olup, trombosit düzeyi İVK (+) olan hastalarda anlamlı olarak düşük olarak saptandı. NLO, TLO, SII, PIV ve SIRI değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.4: GMK-İVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

	GMK-IVK (-) N=241		GMK-IVK (+) N=81		P değeri
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	
Hgb (g/L)	16,39	±2,54	15,71	±2,55	0,051
CRP (mg/dl)	0,69	±4,73	1,02	±4,68	0,612
Lökosit (10⁶/uL)	11,49	± 7,66	11,16	±7,59	0,748
Nötrofil (x10⁹/L)	3,86	±3,49	4,714	±5,24	0,192
Lenfosit (x10⁹/L)	5,74	±4,10	5,74	±4,65	0,665
Monosit (x10⁹/L)	0,87	±1,31	0,84	±1,08	0,890
Trombosit (x10⁹/L)	210,28	±70,89	178,07	±71,41	0,001
NLO	1,01	±,97	1,11	±1,78	0,747
TLO	49,61	±29,87	48,89	±37,42	0,868
SII	228,57	±261,03	191,91	±343,36	0,346
PIV	345,24	±1191,54	184,96	±420,75	0,260
SIRI	1,52	±6,29	0,94	±1,85	0,436

4.1.5. Doğum Ağırlığı < 1000 gr Olgularda GMK-IVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

Doğum ağırlığı 1000 gr altında olan 128 olgunun 63'ünde GMK-İVK mevcut idi, bu olgularda İVK sıklığı %49,2 idi. Bu grupta İVK olan ve olmayan olguların doğumdaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.5'de gösterilmiştir. Toplam lökosit, nötrofil ve lenfosit düzeyleri benzer idi. Trombosit düzeyleri İVK (+) olan olgularda düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,065). SII düzeyleri İVK (+) olgularda İVK (-) olgulardan anlamlı olarak daha düşük idi (132,03±122,56 ve 241,19±334,64, p=0,029). NLO, TLO, PIV, SIRI değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.5: Doğum Ağırlığı <1000gr Olan Bebeklerde İVK İlişkisi

	IVK (-) N=65		IVK (+) N=63		P değeri
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	
Hgb (g/L)	15,86	±2,40	15,52	±2,84	0,474
CRP (mg/dl)	0,63	±3,11	1,29	±5,43	0,402
Lökosit (10⁶/uL)	12,75	±10,56	12,18	±8,56	0,762
Nötrofil (x10⁹/L)	5,27	±7,41	3,97	±3,81	0,264
Lenfosit (x10⁹/L)	6,30	±5,68	6,14	±4,43	0,871
Monosit (x10⁹/L)	1,04	±2,21	0,91	±1,27	0,717
Trombosit (x10⁹/L)	193,26	±70,95	167,44	±70,80	0,065
NLO	1,09	±1,32	0,88	±1,39	0,440
TLO	46,55	±32,14	39,88	±29,66	0,271
SII	241,19	±334,64	132,03	±122,56	0,029
PIV	587,37	±2144,45	123,72	±163,54	0,127
SIRI	2,84	±11,87	0,714	±0,90	0,206

4.1.6. Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda GMK-IVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

Doğum ağırlığı 1000 gr üzerinde olan 194 olgunun 27'sinde IVK mevcut idi ve bu olgularda IVK sıklığı %13,9 olarak saptandı. Bu grupta IVK olan ve olmayan olguların doğumdaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. PLO değeri IVK (+) olgularda IVK (-) olgulardan anlamlı olarak daha yüksek idi ($69,26 \pm 45,21$ ve $50,74 \pm 29,02$, $p=0,010$). Ayrıca, NLO değeri IVK (+) olgularda IVK (-) olgulardan yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$). SII, PIV ve SIRI değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 4.6: Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda GMK-İVK İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

	IKK (-) N=167		IKK (+) N=27		
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	P
Hgb (g/L)	16,60	±2,69	16,26	±1,62	0,541
CRP (mg/dl)	0,66	±4,98	0,25	±1,24	0,629
Lökosit (10⁶/uL)	11,04	±6,24	8,86	±4,04	0,108
Nötrofil (x10⁹/L)	4,51	±4,19	3,60	±2,71	0,313
Lenfosit (x10⁹/L)	5,54	±4,21	3,99	±2,59	0,089
Monosit (x10⁹/L)	,80	±0,74	,68	±0,40	0,439
Trombosit (x10⁹/L)	216,55	±70,07	202,09	±68,28	0,358
NLO	,98	±0,82	1,49	±2,43	0,058
TLO	50,74	±29,02	69,26	±45,21	0,010
SII	224,02	±230,00	327,27	±578,03	0,128
PIV	258,28	±523,22	320,74	±706,16	0,615
SIRI	1,04	±1,73	1,44	±3,03	0,372

4.2. PERİVENTRİKÜLER LÖKOMALAZİ (PVL) BULGULARI

Toplam 322 olguda PVL açısından değerlendirmesi yapılan 306 olgu analiz edildi. Bu olguların 39’unda PVL bulguları saptandığı belirlendi. PVL insidansı %12,7 olarak hesaplandı. PVL olgularının %64,1’i (n=25) İVK ile birlikte, %35,9’ u (n=14) izole PVL idi.

4.2.1. PVL ile Natal Faktörler Arasındaki İlişki

PVL ile natal faktörler arasındaki ilişki Tablo 4.7’de gösterilmiştir. Ortalama gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı PVL olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük idi (sırasıyla, 26,94±2,44 vs 28,65±2,30 hafta ve 986,91±355,11 vs. 1199,11±396,70 gram). Doğumda entübasyon oranı PVL olan grupta olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek idi (%74,8 vs %43,8). APGAR skorları, kan gazı Ph ve baz açığı değerleri PVL olan ve olmayan gruplarda benzer idi.

Tablo 4.7: PVL İle Perinatal Faktörler Arasındaki İlişki

	PVL (-) N=267	PVL (+) N=39	P değeri
Gebelik yaşı, n (%)			
< 28 hafta	80 (30)	24(61,5)	<0,001
≥ 28 hafta	187 (70)	15 (38,5)	
Doğum ağırlığı, n (%)	1199,1 (±396,7)	986,9 (±355,5)	0,002
< 1000 gram	93 (%34,8)	20 (%51,3)	0,047
> 1000 gram	174 (%65,5)	19 (%48,7)	
Doğum şekli, n (%)			0,669
Normal	55 (%20,9)	7 (%17,9)	
Sezaryen	208 (%79,1)	32 (%82,1)	
Cinsiyet, n (%)			0,928
Kız	128 (%47,9)	19 (%48,7)	
Erkek	139 (%52,1)	20 (%51,3)	
1dk Apgar skoru, ort±ss	4,91 (±2,233)	4,37 (±1,735)	0,230
5dk Apgar skoru, ort±ss	7,16 (±1,997)	6,59 (±1,338)	0,156
Kord Ph, ort±ss	7,32 (±0,118)	7,28 (±0,145)	0,190
Kord baz açığı, ort±ss	1,44±5,27	3,12±3,79	0,159
Doğumda entübasyon, n (%)	116 (%43,4)	28 (%71,8)	0,001

4.2.2. PVL ile Prenatal Faktörler Arasındaki İlişki

PVL ile prenatal risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Maternal hipertansiyon, gestasyonel diyabetes, EMR, koryoamnionit, oligohidramniyoz, plasental patolojiler ile PVL arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. ANS tedavisi uygulanma oranı PVL olan grupta olmayan gruba göre düşük olmakla birlikte fark anlamlı değildi (%59 vs % 72,2, p=0,079). Antenatal magnezyum tedavisinin PVL üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmadı.

Tablo 4.8: PVL İle Prenatal Risk Faktörleri Arasındaki İlişki

	PVL (-) N=267 (%)	PVL (+) N=39 (%)	P değeri
Anne yaşı, (yıl), ort±ss			
Gebelik hipertansiyonu, n (%)	84 (%31,5)	12 (%30,8)	0,931
Gestasyonel diyabetes, n (%)	21 (%7,9)	4 (%10,3)	0,621
Erken membran rüptürü, n (%)	68 (%25,5)	14 (%35,9)	0,170
Korioamnionit, n (%)	23 (%8,6)	4 (%10,3)	0,736
Oligohidramnios, n (%)	20 (%7,5)	2 (%5,1)	0,590
Plasental patoloji, n (%)	16 (%6)	3 (%7,7)	0,686
Antenatal steroid, n (%)	194 (%72,7)	23 (%59)	0,079
Antenatal magnezyum, n (%)	125 (%47,2)	19 (%48,7)	0,857

4.2.3. PVL ile Postnatal Faktörler Arasındaki İlişki

PVL ile postnatal faktörler arasındaki ilişki Tablo 4.9'da gösterilmiştir. Transport edilme oranı PVL olan ve olmayan olgularda benzer idi. RDS, invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı, hipotansiyon, vazopressor kullanımı ve İVK PVL olan olgularda olmayanlara göre daha yüksek idi. Hipoglisemi açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. BPD oranı PVL olgularında olmayanlara göre daha yüksek, mekanik ventilasyon süresi daha uzun idi. Sepsis ve NEK oranları gruplar arasında benzer idi. Eritrosit ve trombosit süspansiyonu transfüzyonu oranları gruplar arasında benzer idi.

Tablo 4.9: PVL İle Postnatal Faktörler Arasındaki İlişki

	PVL (-) N=267	PVL (+) N=39	P değeri
Transport, n (%)	35 (13,1)	8 (20,5)	0,214
RDS, n (%)	171 (%64)	35 (%89,7)	0,001
Mekanik ventilasyon ihtiyacı, n (%)	156 (%58,4)	36 (%92,3)	<0,001
Hipotansiyon, n (%)	35 (%13,1)	12 (%30,8)	0,004
Inotrop ihtiyacı, n (%)	31 (%11,6)	10 (%25,6)	0,016
İVK	14 (35,9)	25 (64,1)	<0,001
PDA, n (%)	66 (%24,7)	15 (%38,5)	0,069
Sepsis, n (%)	97 (%36,3)	18 (%46,2)	0,237
ES Transfüzyonu, n (%)	65 (%24,3)	12 (%30,8)	0,388
TS Transfüzyonu, n (%)	55 (%20,6)	12 (%30,8)	0,151
NEK, n (%)	8 (%3)	1 (%2,6)	0,881
BPD, n (%)	46 (%17,2)	17 (%43,6)	<0,001
Mortalite, n (%)	19 (%7,1)	2 (%5,1)	0,646
Mekanik ventilasyon süresi (gün) ort±ss	24,38 (±29,537)	59,21 (±46,026)	0,012
Yatış süresi (gün) ort±ss	54,4 (±36,188)	95,31 (±51,138)	0,001

PVL ilişkili faktörler (gestasyon yaşı, doğumda entübasyon, RDS, mekanik ventilatör ihtiyacı, hipotansiyon, İVK, BPD ve mekanik ventilasyon süresi) çoklu regresyon analizinde incelendi. İVK varlığının [4,584 (2,087-10,070), $p<0,0019$], mekanik ventilasyon ihtiyacı [3,921 (1,095-14,038), $p=0,036$] ve mekanik ventilatör süresinin [1,013 (1,002-1,023), $p=0,018$] PVL için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı.

4.2.4. PVL ile Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

PVL olan ve olmayan olguların doğumdaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.10'da gösterilmiştir. Lökosit, nötrofil, lenfosit ve trombosit düzeyleri arasında anlamlı bir fark yoktu. NLO, TLO, SII, PIV ve SIRI değerleri de benzer saptandı.

Tablo 4.10: PVL İle Hematolojik Parametreler Arasındaki İlişki

	PVL (-) N= 267		PVL (+) N=39		P değeri
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	
Hgb (g/L)	16,25	2,66	15,96	2,26	0,525
CRP (mg/dl)	0,78	4,76	0,43	1,85	0,650
Lökosit (10^6/uL)	11,18	$\pm 6,88$	12,74	$\pm 11,12$	0,240
Nötrofil ($\times 10^9$/L)	4,37	$\pm 4,57$	5,10	$\pm 6,20$	0,386
Lenfosit ($\times 10^9$/L)	5,68	$\pm 4,46$	5,63	$\pm 4,72$	0,954
Monosit ($\times 10^9$/L)	0,84	$\pm 1,21$	0,99	$\pm 1,39$	0,471
Trombosit ($\times 10^9$/L)	201,36	$\pm 72,99$	201,62	$\pm 69,31$	0,984
NLO	0,99	$\pm 1,08$	1,23	$\pm 1,96$	0,279
TLO	48,37	$\pm 30,26$	55,65	$\pm 41,12$	0,190
SII	208,24	$\pm 239,58$	279,02	$\pm 477,32$	0,153
PIV	287,04	$\pm 1065,05$	381,33	$\pm 875,20$	0,601
SIRI	1,32	$\pm 5,74$	1,57	$\pm 3,16$	0,791

4.2.5. Doğum Ağırlığı < 1000 gr Olgularda PVL İLE Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

Doğum ağırlığı 1000 gr altında olan 105 olgunun 20'sinde PVL mevcut idi, bu olgularda PVL sıklığı %19 idi. Bu grupta PVL olan ve olmayan olguların doğumdaki hematolojik parametreleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Doğum Ağırlığı < 1000 gr Olgularda PVL İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

	PVL (-) N=85		PVL (+) N=20		P değeri
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	
Hgb (g/L)	15,70	±2,63	15,77	±2,46	0,915
CRP (mg/dl)	0,99	±4,56	0,49	±2,21	0,631
Lökosit (10⁶/uL)	12,19	±9,09	13,65	±11,63	0,544
Nötrofil (x10⁹/L)	4,73	±6,18	4,17	±4,67	0,705
Lenfosit (x10⁹/L)	6,11	±4,91	6,66	±5,83	0,667
Monosit (x10⁹/L)	0,96	±1,83	1,07	±1,69	0,803
Trombosit (x10⁹/L)	181,09	±72,09	177,85	±71,91	0,857
NLO	1,058	±1,48	0,68	±0,47	0,261
TLO	43,62	±31,57	41,67	±28,10	0,802
SII	199,93	±280,08	130,59	±102,11	0,280
PIV	414,93	±1703,2	112,08	±126,26	0,430
SIRI	2,05	±9,40	0,66	±0,80	0,514

4.2.6. Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda PVL İle Sistemik İnflamasyon İndeksleri İlişkisi

Doğum ağırlığı 1000 gr üstünde olan 167 olgunun 19’unda PVL mevcut idi, bu olgularda PVL sıklığı %11,3 idi. Bu grupta PVL olan ve olmayan olguların doğumdaki hematolojik parametrelerinin karşılaştırması Tablo 4.12’de gösterilmiştir. Lökosit, lenfosit ve trombosit düzeyleri benzer idi. Nötrofil düzeyleri PVL (+) olgularda PVL (-) olgulardan yüksek olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,052). NLO, TLO, SII, PIV ve SIRI değerleri PVL (+) olgularda PVL (-) olgulardan anlamlı olarak yüksek idi.

Tablo 4.12: Doğum Ağırlığı > 1000 gr Olgularda Hematolojik Parametreler ve PVL İlişkisi

	PVL (-)		PVL (+)		P değeri
	N=148		N=19		
	Ort.	S.S	Ort.	S.S	
Hgb (g/L)	16,59	2,62	16,18	2,05	0,512
CRP (mg/dl)	0,63	4,89	0,35	1,42	0,805
Lökosit (10 ⁶ /uL)	10,60	±5,15	11,77	±10,81	0,427
Nötrofil (x10 ⁹ /L)	4,17	±3,32	6,07	±7,49	0,052
Lenfosit (x10 ⁹ /L)	5,42	±4,17	4,55	±2,97	0,377
Monosit (x10 ⁹ /L)	0,769	±,646	0,911	±1,04	0,405
Trombosit (x10 ⁹ /L)	213,01	±71,17	226,63	±58,27	0,425
NLO	0,96	±0,78	1,81	±2,69	0,003
TLO	51,10	±29,25	70,37	±47,29	0,014
SII	212,95	±214,12	435,28	±647,86	0,002
PIV	215,22	±375,30	664,75	±1197,88	0,001
SIRI	0,91	±1,32	2,53	±4,30	0,001

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada gestasyon yaşı 32 hafta ve altı 322 preterm bebekte GMK-İVK ve PVL sıklığı, ilişkili risk faktörleri retrospektif olarak araştırıldı. Ayrıca GMK-İVK ve PVL ile postnatal ilk 24 saatteki sistemik inflamasyon belirteçlerinin ilişkisi incelendi.

5.1. GMK-İVK İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ

GMK-İVK, yenidoğanda ve özellikle prematüre bebeklerde önemli bir beyin hasarı nedenidir. Son yıllarda sıklığı azalmakla ve ileri derecede prematüre bebeklerin hayatta kalma oranlarındaki iyileşme ile birlikte, GMK-İVK önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. GMK-İVK en sık olarak çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde (DA <1500 g) ve/veya çok erken doğmuş bebeklerde (GY <32 hafta) görülür. Avustralya ve Yeni Zelanda Neonatal Ağı tarafından 1995 ile 2012 yılları arasında doğan ve beyin görüntüleme taraması yapılan 60.068 erken prematüre bebekte yapılan bir çalışmada, genel GMK-İVK riski %20,2 ve şiddetli GMK-İVK riski yüzde 5,2 idi (118). Ülkemizde 2019 yılında Türk Neonatoloji Derneğinin yaptığı çok merkezli bir çalışmada doğum ağırlığı 1500 gramın altında olan bebeklerde ileri evre ($\geq$ Evre 3) İVK sıklığı %5,4 olarak bildirilmiştir (119). Çalışmamızda GY $\leq$ 32 hafta olan 332 preterm bebekte İVK %25,2 ve ileri evre İVK % 6,8 oranında saptanmış olup literatürle uyumludur.

Çalışmamızda tekli analizde GMK-İVK risk faktörleri olarak gestasyon yaşı, doğum ağırlığı, antenatal steroid kullanımı, doğum odasında entübasyon, RDS, hipotansiyon, inotrop kullanımı, mekanik ventilasyon ihtiyacı, PDA tedavisi ve TS transfüzyonu saptandı. Bu risk faktörlerini içeren çoklu regresyon analizinde gestasyon yaşı ve doğum odasında entübasyon GMK-İVK için bağımsız risk faktörleri olarak bulundu.

Gestasyonel yaş azaldıkça germinal matriks frajilitesinin artması nedeniyle kanamaya riski arttığından düşük gebelik haftası GMK-İVK için önemli bir risk faktörüdür. Stoll ve ark. nın çalışmasında 28 gebelik haftasından düşük 9575 erken doğmuş bebek değerlendirilmiş ve GMK-İVK insidansının azalan GY ile arttığı gösterilmiştir (6). 2000 ve 2004 yılları arasında doğan 2896 erken doğmuş bebek (GY <32 hafta) üzerinde

yapılan popölasyona dayalı bir İsviçre çalışmasında, GMK-İVK oranının eklenen her gebelik haftası ile yüzde 3,5 oranında azaldığı bildirilmiştir (120). 2004'ten 2007'ye kadar İsviçre'de doğan, gebelik yaşı 27 haftanın altında olan bebeklerle yapılan prospektif bir çalışmada, GMK-İVK insidansının, 26 gebelik haftalarında %5,2'den iken 22-23 gebelik haftada doğanlarda %20' lere yükseldiği gösterilmiştir (121). Çalışmamızda GMK-İVK görülme riski, gestasyon yaşı 28 haftanın altında olan vakalarda 28 haftanın üstünde olan gruba göre anlamlı ölçüde daha yüksek idi (%70,4 vs %29,6, $p<0,001$). Şiddetli (Evre 3-4) GMK-İVK sıklığı gestasyon yaşı 28 hafta altında olanlarda daha yüksek olarak saptandı. Bu bulgulara paralel şekilde, doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan bebeklerde GMK-İVK sıklığı 1000 gramın üstünde olanlarda daha yüksekti (%66,7 vs %33,3). Bu sonuçlar, gestasyon yaşı ve doğum ağırlığı azaldıkça hem GMK-İVK riskinin ve şiddetinin arttığı bilgisi ile uyumludur.

Doğum odasında kardiyopulmoner resüsitasyon aşırı erken doğmuş bebeklerde (GY <28 hafta) genel GMK-İVK ve şiddetli IVH riskini artırır [122]. Doğumhanede, artan sayıda entübasyon girişi ve pozitif basınçlı ventilasyon sırasında yanlışlıkla yüksek tidal hacmin verilmesi şiddetli IVH ile ilişkilendirilmiştir [123]. Literatürde, 2017 yılında yapılan bir çalışmada, kardiyopulmoner resüsitasyon ve entübasyonun GMK-İVK riskini GY < 30 hafta olanlarda 1.84 kat, <1000 gr olan bebeklerde ise 2.01 kat artırdığı bildirilmiştir (124).

Çalışmamızda GMK-İVK ile ilişkili tüm risk faktörlerini içeren çoklu regresyon analizinde gestasyon yaşı arttıkça GMK-İVK riskinin azaldığı ve doğum odasında entübasyonun GMK-İVK riskini 2,59 kat artırdığı saptandı.

ANS tedavisinin germinal matriksin mikro damar yapısının stabilizasyonunu artırdığı ve serebral kan akımındaki bozulmayı azalttığı düşünülmektedir. Antenatal steroid uygulanmasıyla germinal matriks mikro damar yapısındaki anjiyogenez baskılanmakta ve böylece hemorajiye karşı dayanıksız olan kırılgan damarlar düzeltilmiş olmaktadır. Böylelikle prenatal steroid uygulanması ile bebek için daha iyi bir perisit koruması ve daha yüksek fibronektin seviyeleri sağlanmaktadır (125). California Perinatal Quality Care Collaborative tarafından yapılan bir araştırma, 2005 ile 2015 yılları arasında 22 ile <32 haftalık gebelikler arasındaki bebeklerde şiddetli IVH insidansında bir azalma olduğunu bildirdi. Bu kohortta, antenatal glukokortikoid tedavisinin uygulanması, tüm GY'lerde IVH riskinde azalma ile ilişkilendirildi (32). Roberts ve ark. 2017 yılında bu konuda yaptığı bir sistematik derlemede antenatal steroid uygulaması ile GMK-İVK riskinde belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (OR: 0.55, %95 GY: 0.40-0.76) (36).

Çalışmamızda ANS tedavisi, GMK-İVK gelişen olgularda daha düşük olmakla birlikte, GMK-İVK için bağımsız bir koruyucu faktör olarak saptanmadı. Bunun nedeni örneklem grubunun küçüklüğü olarak değerlendirilmiştir.

Doğum sonrası nakil gereken bebeklerde GMK-IVK gelişme olasılığı daha yüksek olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Mohamed ve arkadaşları tarafından, ABD Ulusal Yatan Hasta Örnek Veri Tabanından alınan verilerle 2010 yılında yapılan bir çalışmada, 1500gr altı doğan 67.596 preterm bebek incelenmiş ve nakledilen bebeklerde GMK-İVK gelişme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (38). Kanada Neonatal Ağı'ndan alınan veriler, 29 haftadan küçük 2951 preterm bebek arasında, evre III veya IV IVK (PVHI) olarak tanımlanan ciddi beyin hasarı veya kalıcı periventriküler ekojenite veya ekolusensi nakil edilen bebeklerde daha yaygın olduğunu göstermiştir (%25,3 vs %14,7) (126). Çalışmamızda, nakil gerektiren olguların oranı GMK-İVK grubunda kontrol grubuna göre yaklaşık iki kat daha yüksek (%21 vs %11,2) olmakla birlikte, transport ile GMK-İVK arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni transport edilen olgu sayısının azlığı olarak değerlendirilmiştir.

Preterm doğumla sıklıkla birlikte gözlenen maternal morbiditelerin GMK-IVK ile ilişkisi birçok çalışmada değerlendirilmiştir. Maternal hipertansiyon veya preeklampsiye maruz kalan erken doğmuş bebeklerde GMH-IVH riski ile ilgili veriler çelişkilidir. Birkaç retrospektif çalışma, şiddetli eklampsi ve HELLP sendromu olan annelerin yenidoğanlarında normal kan basıncına sahip annelere kıyasla GMH-IVH'nin arttığını bildirmiştir (55,56). Tersine, çok merkezli çalışmalar, eğer preeklampsi doğumdan önce mevcutsa (127) ve hamilelik sırasında maternal hipertansiyon varsa (128), GMH-IVH riskinde anlamlı bir azalma olduğunu bildirmiştir. Bununla birlikte, preeklampsi ile GMK-İVK arasında bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (129). Bizim çalışmamızda, maternal hipertansiyon ile GMK-İVK riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu konuda prospektif ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Koryoamniyonitin GMH-IVH riskini artırıp artırmadığına ilişkin veriler çelişkilidir. Klinik koriyoamniyonitin, prematüre bebeklerde GMK-İVK ile ilişkisini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (52, 53). Çok merkezli bir prospektif çalışmada, koriyoamniyonitin ciddi GMK-İVK' yı 1.6 kat artırdığı gösterilmiştir. Histolojik koriyoamniyonitin ise yakın tarihli geniş hasta serili bir çalışmada GMK-İVK sıklığında artışa neden olmadığı gösterilmiştir (130). Prospektif bir çalışmada, histolojik koriyoamniyonitin manyetik rezonans görüntülemeye dayalı GMK-İVK veya beyaz cevher hasarı ile ilişkili olmadığını bildirdi (131). Ek olarak, koriyoamniyonit, 18 ila 24 aylık

düzeltilmiş yaş arasında yapılan Bayley-III değerlendirmelerine dayalı olarak daha zayıf motor ve bilişsel sonuç ile ilişkili bulunmadı. Bizim çalışmamızda korioamnionit ile GMK-İVK arasında bir ilişki saptanmadı. Bu sonucun klinik korioamnionit tanımındaki heterojeniteden kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

Doğum şeklinin GMK-İVK riskini etkileyip etkilemediği belirsizliğini korumaktadır. Büyük gözlemsel çalışmalar, vajinal yolla doğan bebekler ile sezaryenle doğan bebekler arasında benzer GMK-İVK oranları bildirmektedir (58). Bununla birlikte, GY <30 hafta preterm bebeklerde vajinal doğumun sezaryen doğuma kıyasla GMK-İVK riskini artırdığını gösteren çalışmalar da vardı (59). Bizim çalışmamızda doğum şekli ile GMK-İVK arasında bir ilişki saptanmadı. Düşük APGAR skorunun GMK-İVK için bir risk faktörü olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (132,133). Asidozun, beyin kan akımındaki dalgalanmalara neden olarak ani kan basıncı yükselmesi sonucu GMK-İVK oluşturduğu bilinmektedir (79). Lee ve ark. 2018 yaptığı bir çalışmada, asidozu olan ÇDDA bebeklerde Giddetli GMK-İVK oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (134). Çalışmamızda GMK-İVK olan ve olmayan olguların pH değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu ancak baz açığı GMK-İVK grubunda anlamlı derecede yüksek idi.

Preterm bebeklerde yaygın gözlenen RDS ve mekanik ventilasyon hipokapni, hiperkapni, hipoksi ve/veya asidemi atakları sonucu İVK riskini artırır. Bu faktörler serebral kan akışında dalgalanmalar, yüksek santral venöz basınç ve şiddetli hipoksemi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (135). Bizim çalışmamızda, GMK-İVK olgularında kanama saptanmayan olgulara göre RDS, mekanik ventilasyon ihtiyacı daha fazla, mekanik ventilasyon süresi daha uzun idi. Ancak çoklu regresyon analizinde RDS, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mekanik ventilasyon süresi ile GMK-İVK arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonucun çalışma grubunun karakteristiğinden kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

Prematüre bebekler serebral otoregülasyondaki kısıtlılıklar nedeniyle serebral akımındaki değişikliklere karşı özellikle hassastır. Sistemik kan basıncındaki artışlar veya düşüşler, CBF'deki benzer değişikliklerle yansıtılır ve GM'teki kan damarlarının hasarlanmasına yol açar (44, 45). Fanaroff ve ark.'nın 159 prematüre bebekte yaptıkları çalışmada, hipotansiyonun GMK-İVK riskini artırdığı ve kötü nörolojik sonuçlara yol açtığını ortaya koymuşlardır (44). Lee ve arkadaşları yaptığı başka bir çalışmada ise inotrop ihtiyacı olan hastalarda İVK riskini artırdığını göstermişlerdir (136). Bizim çalışmamızda hipotansiyon ve inotrop kullanımı GMK-İVK olanlarda olmayanlara göre daha fazla idi. Ancak hipotansiyon ile GMK-İVK arasında bağımsız bir ilişki saptanmadı.

Bunun nedeni hipotansiyon tanımı ve yaklaşımındaki farklılıklar olabileceği değerlendirildi.

Preterm bebeklerde duktus arteriozusun açıklığının devam etmesi sonucu sistemik dolaşımın azalması böbrek, bağırsak ve beyin gibi uç organlarda hipoperfüzyona yol açabilir. Yaşamın ilk haftasında meydana gelen bu etkilere bağlı olarak İVK, BPD, NEK, hipotansiyon, kalp yetmezliği, pulmoner kanama gibi sorunlar oluşabilmektedir (137). Hemodinamik olarak anlamlı PDA'nın serebral kan akışında dalganmalar ve iskemi-reperfüzyon sonucu İVK riskini artırabileceği bildirilmiştir (138-140). Aşırı preterm 495 bebekle yapılan bir çalışmada tedavi gerektiren PDA'nın İVK riskini artırdığı ve indometazin profilaksisinin İVK şiddetini azalttığı gösterilmiştir (141). Bizim çalışmamızda İVK gelişen hastalarda PDA tedavisi oranı daha yüksek idi. Ancak PDA tedavisi İVK için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmadı. Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılığın PDA tedavisindeki yaklaşım farklılıklarından kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

5.2. GMK-İVK VE SİSTEMİK İNFLAMATUAR İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ

Prematüre bebeklerde inflamasyonun İVK riskini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir. Plasental inflamasyon saptanan bebeklerde İVK riski daha yüksek bildirilmiştir (142-144). Ayrıca plasenta parankiminde ve doğumdan hemen sonra toplanan kanda bulunan ureaplasma urealyticum, artan IVH riski ile ilişkilendirilmiştir (145, 146). Kordon kanında veya erken postnatal dönemde IL-6 ve IL-8 gibi inflamasyonla ilişkili proteinlerin konsantrasyonlarında artış olan prematüre bebeklerde IVH riskinin arttığı gösterilmiştir (147, 148). Bununla birlikte, Kallankari ve ark. yaptığı çalışmada kord kanında düşük kemokin C-C ligand 18 (CCL18) düzeylerinin İVK' yı öngörebileceği gösterilmiştir (149).

Bizim çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde sistemik inflamatuvar belirteçlerle İVK arasında bir ilişki gözlenmedi. Ancak DA < 1000 gram olan premature bebeklerde düşük SII ile İVK ile ilişkili olduğu saptandı. SII nötrofil, lenfosit ve trombositleri içeren bir belirteçtir ve inflamatuvar cevap dengesini yansıtır (18). Özellikle kanser hastalarında prognozu için belirleyici olarak tanımlanmıştır, ancak son zamanlarda akut pankreatit ve COVID-19 gibi inflamasyona bağlı hastalıklarda uygulanmaktadır (19, 20). Sistemik inflamasyon sırasında, trombositoz ve nötrofili, sistemik inflamasyona verilen yanıtlar olarak kabul edilir ve lenfopeni, hücrel immün hasarın habercisidir. Bu nedenle, birçok çalışma artan SII değerinin daha şiddetli inflamatuvar yanıt ve daha yüksek

kötü klinik sonuç riski anlamına geldiğini ortaya koymuştur. Ancak bu konuda premature bebekleri kapsayan çalışmalar sınırlıdır. Akdoğan ve ark.yaptığı bir çalışmada,1. Aydaki yüksek SII değerleri ile premature retinopatisi gelişimi arasında bir ilişki bildirilmiştir (150). Bizim çalışmamızda yukarda belirtilen çalışmaların sonucundan farklı olarak İVK açısından daha yüksek risk taşıyan DA<1000 gram bebeklerde düşük SII değerinin İVK ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu fark, çalışma popülasyonunun farklı olmasına atfedilebilir. Ayrıca, ileri derecede premature bebeklerde savunma sistemlerinin immatüritesi hematolojik parametrelerde anormallikler olarak ortaya çıkabilir. GMK-İVK tanı ve prognozunda sistemik inflamatuvar indekslerin rolü ile ilgili daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3. PVL İNSİDANSI VE RİSK FAKTÖRLERİ DEĞERLENDİRMESİ

PVL, prematüre bebeklerde serebral beyaz cevherdeki hemorajik olmayan nöropatolojik anormalliklerin önde gelen nedenlerinden birisidir. Gestasyon yaşı 24-32 hafta arasında serebral hemisferlerin olgunlaşma aşaması açısından etkilenmeye açık olduğu bir dönemdir ve PVL en sık bu dönemde görülür (98). PVL insidansı ülkeden ülkeye ve merkeze göre değişmekte olup, %19,8-%34,1 aralığında bildirilmiştir (101). Daha önce yapılan nöropatolojik bir çalışmada PVL oranının preterm bebeklerde %75'e, term bebeklerde ise %20'ye kadar çıktığı saptanmıştır (99). Bizim çalışmamızda, 32 gh ve altındaki 306 olgunun 39'unda (%12,75) PVL saptanmıştır.

Çalışmamızda, düzeltilmiş analizde PVL'nin önemli belirteçleri olarak İVK, mekanik ventilasyon ihtiyacı ve mekanik ventilasyon süresi olmak üzere üç faktörü gösterdi. İVK, preterm yenidoğanlarda PVL'nin en güçlü göstergesiydi.

GMK-İVK'ya bağlı gelişen beyaz cevher hasarı iki aşamalı olarak oluşur; kanama ve sonrasında gelişen enflamasyon sonucu ortaya çıkan beyin hasarı. İVK' da, mikroglia ve astrositlerin aktivasyonu, yıkılan kan bileşenleri (ekstrasellüler hemoglobin, hemosiderin, methemoglobin ve demir gibi) etkisiyle serbest radikallerin üretimi ve sistemik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu sonucu nöron, glial hücreler ve pre-oligodendrositlerin matürasyonu ve üretimini duraklar, beyaz madde ve serebellum hasarı gelişir (5, 100, 101). Yapılan çalışmalarda İVK şiddeti ile PVL insidans ve ciddiyetinin arttığı gösterilmiştir (151, 152). Bazı yazarlar, IVH ile ilişkili ve IVH ile ilişkili olmayan PVL'nin, farklı patofizyolojik mekanizmalara sahip iki farklı antite olabileceğini öne sürmüşlerdir (153). İVK ile PVL arasındaki ilişki aynı zamanda perinatal asfiksi, mekanik

ventilasyon ve şok/hipotansiyon gibi her iki morbiditenin ortak öncüllerinden kaynaklanmaktadır (151).

Uzamış mekanik ventilasyon süresinin pretermelerde ciddi beyin hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (152). Uzamış mekanik ventilasyon ile beyin hasarı arasındaki ilişkiye muhtemelen pozitif basınçlı ventilasyon sırasında değişen serebral hemodinamikler, hipokarbi ve bu bebeklerde başlangıçtaki hastalıklarının artışıyla ilişkili diğer faktörler aracılık etmektedir. Hipokarbi serebral vazokonstriksiyon ve iskemi etkisi ile PVL patogenezinde önemli bir rol oynar (100). Çalışmamızda mekanik ventilasyon ihtiyacı ve süresi PVL gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır.

Prenatal faktörlerden ANS uygulamasının kistik PVL riskini azalttığını yakın tarihli bir meta-analizde gösterilmiştir (154). Ayrıca, antenatal magnezyum sülfatın PVL riskini azaltmasa da, genel nörogelişimsel sonuçları iyileştirdiği bildirilmiştir (155). Ancak, Abiramalatha ve ark. nın GY<32 hafta pretermelerde yaptığı çalışmada ise bu uygulamaların PVL riskini etkilemediği bildirilmiştir (152). Çalışmamızda da antenatal steroid ve magnezyum uygulamaları ile PVL riski arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Çalışmalar arasındaki farklı sonuçların popülasyon karakteristiği ve PVL tanısındaki farklı değerlendirmelerden kaynaklanabileceği değerlendirildi.

İnflamasyon, mikrogial aktiviteyi indükleyerek oligodendroglial hasar, miyelin kaybı ve PVL'ye yol açabilir (156). Korioamniyonit, neonatal sepsis ve NEC gibi fetüste veya yenidoğanda sistemik inflamasyona neden olan durumlar, erken beyin hasarı için güçlü risk faktörleridir (157, 158). Bir çalışmada prematüre bebeklerde kanıtlanmış sepsisin ile PVL için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (152). Bizim çalışmamızda ise sepsis veya NEK ile PVL arasında bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda sepsis klinik ve kanıtlanmış sepsis olarak, NEK ise $\geq$ evre 2 NEK olarak tanımlanmıştır. Sonuçlar arasındaki farklılıkların farklı tanımlamalardan kaynaklanabileceği değerlendirilmiştir.

5.5. PVL VE SİSTEMİK İNFLAMMATUAR İNDEKSLERLE İLİŞKİSİ

Prematüre beyin hasarında sitokin kaynaklı beyaz cevher lezyonları nöropatolojik çalışmalarda gösterilmiştir. Çeşitli sitokinler, özellikle interferon-gama (IFN- γ) ve tümör nekroz faktörü (TNF α), PVL lezyonlarında mikrogia/makrofajlarda doğrudan tespit edilmiştir (159). Ellison ve ark. nın yaptığı çalışmada, MR ile tanımlanmış beyaz cevher hasarı olan bebeklerin BOS'larında yüksek TNF α konsantrasyonları gösterilmiştir (160). İnflamasyonun preterm beyaz cevher hasarına katkısına dair kanıtlar, hayvan modellerinde

ekzojen lipopolisakarit (LPS)'e karşı yanıtların değerlendirilmesi ile yapılan çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Bu çalışmalarda, inflammatuar sitokinlerin ve mikrogial aktivasyonun belirgin bir şekilde arttığı tanımlanmıştır (161). LPS, mikrogia da dahil olmak üzere bağışıklık hücreleri üzerindeki spesifik bir toll benzeri reseptör (TLR4) ile etkileşim ve pre-OL'ler için doğrudan toksik olan moleküllerin salgılanması yoluyla doğuştan gelen bağışıklık sistemini aktive eder (160). Birçok çalışmada sistemik inflamasyon, perinatal beyaz cevher hasarının yapısal ve fonksiyonel göstergeleri ile ilişkilendirilmiştir (163, 164). Leviton ve ark. yaptığı bir çalışmada preterm bebeklerde doğumdan sonraki ilk günlerdeki inflamasyonla ilgili proteinlerin konsantrasyonları, ultrasonla saptanan beyaz cevher hasarı riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (165).

Bizim çalışmamızda tüm olgular değerlendirildiğinde inflammatuar indekslerle PVL arasında bir ilişki gözlenmedi. Ancak DA >1000 gram olan inflammatuar belirteçlerin (NLO, TLO, SII, PIV ve SIRI) artışı ile PVL riski arasında bir ilişki saptandı. Yüksek inflammatuar belirteçlerin PVL ile güçlü bir şekilde ilişkili olan sistemik inflamasyonu yansıttığı değerlendirilmiştir. Prematüre bebeklerde yüksek SII değerleri ile premature retinopatisi gelişimi arasında bir ilişki gösterilmiştir (150). Başka bir çalışmada ise GY< 32 hafta preterm bebeklerde ilk günlerdeki yüksek NLO değerlerinin ağır BPD gelişimini öngörebileceği bildirilmiştir (166).

6. SONUÇ

Sonuç olarak çalışmamızda 322 erken prematüre bebekte değerlendirildi. Genel GMK-İVK %25,2, ileri evre İVK %6,8 ve PVL %12,7 oranında saptanmıştır. Düşük gestasyon yaşı ve doğum odasında entübasyonun GMK-İVK gelişmesi riskini artırdığı gözlenmiştir. İVK, PVL gelişmesinde en önemli faktör olarak belirlenmiştir. Bu nedenle İVK ve dolayısıyla PVL nin önlenmesinde doğum odasında ve sonrasındaki solunum desteği yaklaşımlarının iyileştirilmesi önemlidir. Ayrıca sistemik inflamatuvar indekslerin doğum ağırlığına bağlı olarak İVK ve PVL ile ilişkili olabileceği değerlendirilmiştir. Preterm bebeklerde sistemik inflamatuvar indekslerinin İVK ve PVL tanı ve prognozu ile ilgili geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, editor. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, World Health Organization. NewYork; 2012. http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index1.html
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832)
3. Doğum İstatistikleri, 2022 Türkiye İstatistik Kurumu Haber Bülteni: TÜİK 2022.
4. Türk Neonatoloji Derneği Bülteni 2020. [Internet]. Available from: <http://www.neonatology.org.tr/media/2020/04/bulten32.pdf%0A>
5. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn, 6th, Volpe JJ (Ed), Elsevier, Philadelphia 2018:637-98.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA*. 2015;314 (10):1039–1051
7. Su BH, Hsieh WS, Hsu CH, Chang JH, Lien R, Lin CH; Premature Baby Foundation of Taiwan (PBFT). Neonatal outcomes of extremely preterm infants from Taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol*. 2015;56(1):46–52
8. Christian EA, Jin DL, Attenello F, et al. Trends in hospitalization of preterm infants with intraventricular hemorrhage and hydrocephalus in the United States, 2000-2010. *J Neurosurg Pediatr* 2016;17(3):260-9.
9. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, et al. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev* 2018; 116:1-8.
10. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Handb Clin Neurol*. 2019; 162:173-199
11. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2010;52(6): e119-e125.
12. Payne AH, Hintz SR, Hibbs AM, et al. Neurodevelopmental outcomes of extremely low-gestational-age neonates with low-grade periventricular-intraventricular hemorrhage. *JAMA Pediatr* 2013;167(5):451-459.
13. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics* 2014;133(1):55-62.
14. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *J Pediatr* 2020; 217:79-85.e1.
15. J. J. Volpe, "Confusions in Nomenclature: 'Periventricular Leukomalacia' and 'White Matter Injury'—Identical, Distinct, or Overlapping?," *Pediatr Neurol*, vol. 73, pp. 3–6, Aug. 2017, doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.05.013.

16. [108] H. C. Kinney, "The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review," *Seminars in Perinatology*, vol. 30, no. 2. pp. 81–88, Apr. 2006. doi: 10.1053/j.semperi.2006.02.006.
17. [109] H. J. Chen et al., "Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤ 34 weeks in ten urban hospitals in China," *World Journal of Pediatrics*, vol. 9, no. 1, pp. 17–24, Feb. 2013, doi: 10.1007/s12519-012-0395-8.
18. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immuneinflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. (2014) 20:6212–22. doi: 10.1158/1078-0432.
19. Liu J, Li S, Zhang S, Liu Y, Ma L, Zhu J, et al. Systemic immuneinflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *J Clin Lab Anal* 2019;33(8):doi: 10.1002/jcla.22964.
20. Xia W, Tan Y, Hu S, Li C, Jiang T. Predictive value of systemic immuneinflammation index and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with severe COVID-19. *Clin Appl Thromb Hemost*. (2022) 28:1309674401. doi: 10.1177/10760296221111391.
21. Balest AL. Premature Infants. 2021; Available from: <https://www.msmanuals.com/professional/pediatrics/perinatal-problems/premature-infants>
22. Robinson JN, Norwitz ER. Preterm Birth: Risk Factors, Interventions for Risk Reduction and Maternal Prognosis [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-risk-factors-interventions-for-risk-reduction-and-maternal-prognosis>.
23. Preterm Birth [Internet]. World Health Organization. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
24. Helenius K, Sjörs G, Shah PS, et al. Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks. *Pediatrics* 2017; 140.
25. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res* 2010; 67:1.
26. Raets MM, Dudink J, Govaert P. Neonatal disorders of germinal matrix. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28 Suppl 1:2286-90.
27. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics* 2000; 106:625.
28. O'Leary H, Gregas MC, Limperopoulos C, et al. Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics* 2009; 124:302.
29. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res* 2007; 61:467.
30. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20:232.
31. Handley SC, Passarella M, Lee HC, Lorch SA. Incidence Trends and Risk Factor Variation in Severe Intraventricular Hemorrhage across a Population Based Cohort. *J Pediatr* 2018; 200:24.
32. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol*. 2016 May;36(5):352-6. doi: 10.1038/jp.2016.38.
33. Szpecht D, Szymankiewicz M, Nowak I, Gadzinowski J. Intraventricular hemorrhage in neonates born before 32 weeks of gestation-retrospective analysis of risk factors. *Childs Nerv Syst* 2016;32(8): 1399-1404.

34. H. Lu, Q. Wang, J. Lu, Q. Zhang, and P. Kumar, "Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants Born at 34 Weeks of Gestation or Less Following Preterm Premature Rupture of Membranes," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 25, no. 4, pp. 807–812, Apr. 2016, doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.011.
35. D. Szpecht, D. Frydryszak, N. Mischczyk, M. Szymankiewicz, and J. Gadzinowski, "The incidence of severe intraventricular hemorrhage based on retrospective analysis of 35939 full-term newborns—report of two cases and review of literature," *Child's Nervous System*, vol. 32, no. 12, pp. 2447–2451, Dec. 2016, doi: 10.1007/s00381-016-3164-5.
36. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. C. 2017, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2017
37. Crowther CA, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003935
38. M. A. Mohamed and H. Aly, "Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 95, no. 6, Nov. 2010, doi: 10.1136/ADC.2010.183236.
39. K. Helenius, N. Longford, L. Lehtonen, N. Modi, and C. Gale, "Association of early postnatal transfer and birth outside a tertiary hospital with mortality and severe brain injury in extremely preterm infants: observational cohort study with propensity score matching," *BMJ*, vol. 367, 2019, doi: 10.1136/BMJ.L5678.
40. E. Helwich, M. Rutkowska, R. Bokinić, E. Gulczyńska, and R. Hożejowski, "Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome Treated with Surfactant: Incidence and Risk Factors in The Prospective Cohort Study," *Dev Period Med*, vol. 21, no. 4, p. 328, Jan. 2017, doi: 10.34763/DEVPERIODMED.20172104.328335.
41. Z. A. Vesoulis et al., "Early hypoxemia burden is strongly associated with severe intracranial hemorrhage in preterm infants," *J Perinatol*, vol. 39, no. 1, pp. 48–53, Jan. 2019, doi: 10.1038/S41372-018-0236-2.
42. U. H. Thome et al., "Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): A randomised controlled multicentre trial," *Lancet Respir Med*, vol. 3, no. 7, pp. 534–543, Jul. 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(15)00204-0.
43. N. Ambalavanan et al., "PaCO₂ in surfactant, positive pressure, and oxygenation randomised trial (SUPPORT)," *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, vol. 100, no. 2, pp. F145–F149, Mar. 2015, doi: 10.1136/ARCHDISCHILD-2014-306802
44. Fanaroff AA, Fanaroff JM. Short- and long-term consequences of hypotension in ELBW infants. *Semin Perinatol* 2006; 30:151.59.
45. Batton B, Batton D, Riggs T. Blood pressure during the first 7 days in premature infants born at postmenstrual age 23 to 25weeks. *Am J Perinatol* 2007; 24:107. 60.
46. Faust K, Härtel C, Preuß M, et al. Short-term outcome of very-low-birthweight infants with arterial hypotension in the first 24 h of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F388.
47. Vesoulis ZA, Ters NE, Foster A, et al. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *J Perinatol* 2016; 36:453.
48. Handley SC, Sun Y, Wyckoff MH, Lee HC. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation in a population-based cohort. *J Perinatol* 2015; 35:379.
49. Sauer CW, Kong JY, Vaucher YE, et al. Intubation Attempts Increase the Risk for Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants—A Retrospective Cohort Study. *J Pediatr* 2016; 177:108.55

50. Mian Q, Cheung PY, O'Reilly M, et al. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104:F57.
51. Tamura K, Williams EE, Dassios T, et al. End-tidal carbon dioxide levels during resuscitation and carbon dioxide levels in the immediate neonatal period and intraventricular haemorrhage. *Eur J Pediatr* 2020; 179:555.
52. Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multicenter study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(4):372.e1-372.e6
53. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Mohammed Rahim O, et al. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2018; 9:1253./
54. Hutzel CE, Boyle EM, Kenyon SL, Nash J v., Winsor S, Taylor DJ, vd. Use of antibiotics for the treatment of preterm parturition and prevention of neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(6):620.e1-620.e8
55. Mendola P, Mumford SL, Männistö TI, Holston A, Reddy UM, Katherine Laughon S. Controlled Direct Effects of Preeclampsia on Neonatal Health After Accounting for Mediation by Preterm Birth. *Epidemiology*. 2015;26(1):17.
56. Kim HY, Sohn YS, Lim JH, Kim EH, Kwon JY, Park YW, vd. Neonatal outcome after preterm delivery in HELLP syndrome. *Yonsei Med J*. 2006 ; 47(3):393-8
57. Garfinkle J, Wintermark P, Shevell MI, Oskoui M, Andersen J, Buckley D, vd. Children born at 32 to 35 weeks with birth asphyxia and later cerebral palsy are different from those born after 35 weeks. *J Perinatol*. 2017; 37(8):963-8
58. Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in singletons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013
59. Dani C, Poggi C, Bertini G, Pratesi S, Tommaso M di, Scarselli G, vd. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. 2010; 23(12):1419-23
60. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 2003; 112(1 Pt 1):33-9.
61. Wadhawan R, Vohr BR, Fanaroff AA, Perritt RL, Duara S, Stoll BJ, vd. Does labor influence neonatal and neurodevelopmental outcomes of extremely-low-birth-weight infants who are born by cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol*. 2003 ; 189(2):501-6.
62. Vesoulis ZA, Liao SM, Mathur AM. Delayed cord clamping is associated with improved dynamic cerebral autoregulation and decreased incidence of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Appl Physiol* (1985) 2019; 127:103.
63. Chiruvolu A, Tolia VN, Qin H, Stone GL, Rich D, Conant RJ, vd. Effect of delayed cord clamping on very preterm infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(5):676.e1-676.e7.
64. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, vd. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. 2017; 377(25):2445-55.
65. Roberts I, Stanworth S, Murray NA. Thrombocytopenia in the Neonate. *Blood Rev*. 2008; 22(4):173-86.
66. Kahn DJ, Richardson DK, Billett HH. Association of thrombocytopenia and delivery method with intraventricular hemorrhage among very-low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 ; 186(1):109-16

67. Ment LR, Ådén U, Lin A, Kwon SH, Choi M, Hallman M, vd. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. *Pediatr Res.* 2014;75(1-2):241-50. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24192699/>
68. Breedveld G, de Coo IF, Lequin MH, Arts WFM, Heutink P, Gould DB, vd. Novel mutations in three families confirm a major role of COL4A1 in hereditary porencephaly. *J Med Genet.* 2006; 43(6):490.
69. Harding D, Brull D, Humphries SE, Whitelaw A, Montgomery H, Marlow N. Variation in the interleukin-6 gene is associated with impaired cognitive development in children born prematurely: a preliminary study. *Pediatr Res.* 2005; 58(1):117-20
70. Back SA, Volpe JJ. Encephalopathy of Prematurity: Pathophysiology. *Volpe's Neurology of the Newborn.* 2017; 405-24.
71. Poryo M, Boeckh JC, Gortner L, Zemlin M, Duppré P, Ebrahimi-Fakhari D, vd. Ante-, peri- and postnatal factors associated with intraventricular hemorrhage in very premature infants. *Early Hum Dev.* 2018 ; 116:1-8. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091782/>
72. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol* 2014; 3:76.
73. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 82:F188.
74. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996; 75:F183.
75. Shaver DC, Bada HS, Korones SB, et al. Early and late intraventricular hemorrhage: the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol* 1992; 80:831
76. Plaisier A, Raets MM, Ecury-Goossen GM, et al. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:F293.
77. Parodi A, Morana G, Severino MS, et al. Low-grade intraventricular hemorrhage: is ultrasound good enough? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28 Suppl 1:2261.
78. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 ; 92(4):529-34
79. TND rehberi Çizmeçi vs.
80. Plaisier A, Raets MMA, Ecury-Goossen GM, Govaert P, Feijen-Roon M, Reiss IKM, vd. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 ; 100(4):F293-300.
81. Lim J, Hagen E. Reducing Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: Perinatal and Delivery Room Factors. *Neoreviews.* 2019 ; 20(8):e452-63.
82. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Rahim OM, Passera S, Cavallaro G, Degraeuwe P, vd. Chorioamnionitis is a risk factor for intraventricular hemorrhage in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Physiol.* 2018; 9(SEP
83. Rabe H, Gyte GML, Díaz-Rossello JL, Duley L. Effect of timing of umbilical cord clamping and other strategies to influence placental transfusion at preterm birth on maternal and infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 ; 2019(9).
84. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi 2016.

85. Kaiser JR, Gauss CH, Pont MM, Williams DK. Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26(5):279-85.
86. Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr.* 2017
87. Lee HJ, Lee BS, Do HJ, Oh SH, Choi YS, Chung SH, vd. Early Sodium and Fluid Intake and Severe Intraventricular Hemorrhage in Extremely Low Birth Weight Infants. *J Korean Med Sci.* 2015; 30(3):283.
88. Späth C, Stoltz Sjöström E, Ågren J, Ahlsson F, Domellöf M. Sodium supply from administered blood products was associated with severe intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *Acta Paediatr.* 2022; 111(9):1701-8
89. Christensen RD, Baer VL, Lambert DK, Ilstrup SJ, Eggert LD, Henry E. Association, among very-low-birthweight neonates, between red blood cell transfusions in the week after birth and severe intraventricular hemorrhage. *Transfusion (Paris).* 2014 ; 54(1):104-8
90. Shirvani TE, Nayeri FS, Shirvani TE, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, vd. Comparison Of INSURE Method with Conventional Mechanical Ventilation after Surfactant Administration in Preterm Infants with Respiratory Distress Syndrome: Therapeutic Challenge. *Acta Med Iran.* 2014; 52(8):596-600.
91. Kribs A, Roll C, Göpel W, Wieg C, Groneck P, Laux R, vd. Nonintubated Surfactant Application vs Conventional Therapy in Extremely Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(8):723-30
92. Tan AP, Svrckova P, Cowan F, Chong WK, Mankad K. Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2018; (4):690-717.
93. Pandita A, Mishra N, Gupta G, Naranje K, Singh A. IVH scoring system. *Childs Nerv Syst.* 2018; 34(3):387
94. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, vd. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *Journal of Pediatrics.* 2020 ; 217:79-85.e1
95. Haynes RL, Folkerth RD. White Matter Lesions in the Perinatal Period. *Developmental Neuropathology.* 09 Mart 2018; 213-27
96. Khwaja O, Volpe JJ. Pathogenesis of cerebral white matter injury of prematurity Periventricular Leukomalacia and Encephalopathy of Prematurity.
97. Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth. *Stroke.* 2007; 38(2 Suppl):724-30
98. Kinney HC. The Near-Term (Late Preterm) Human Brain and Risk for Periventricular Leukomalacia: A Review. *C. 30, Seminars in Perinatology.* 2006. s. 81-8.
99. Chen HJ, Wei KL, Zhou C le, Yao YJ, Yang YJ, Fan XF, vd. Incidence of brain injuries in premature infants with gestational age ≤ 34 weeks in ten urban hospitals in China. *World Journal of Pediatrics.* 2013;9(1):17-24.
100. Bass WT. Periventricular leukomalacia. *Neoreviews.* Şubat 2011;12(2).
101. Ahya KP, Suryawanshi P. Neonatal periventricular leukomalacia: current perspectives. *Research and Reports in Neonatology.* 2018;8:1-8
102. Marret S, Parain D, Samson-Dolfus D, Jeannot E, Fessard C. Positive rolandic waves and periventricular leukomalacia in the newborn. *Neuropediatrics.* 1986;17(4):199–202.

103. Sarkar S, Shankaran S, Laptook AR, Sood BG, Do B, Stoll BJ, vd. Screening Cranial Imaging at Multiple Time Points Improves Cystic Periventricular Leukomalacia Detection HHS Public Access. *Am J Perinatol*. 2015;32(10):973-9.
104. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioural Brain Research*. 1992;49(1):1-6.
105. Sie LTL, van der Knaap MS, van Wezel-Meijler G, Taets Van Amerongen AHM, Lafeber HN, Valk J. Early MR Features of Hypoxic-ischemic Brain Injury in Neonates with Periventricular Densities on Sonograms. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21:852-61.
106. Inder T, Huppi PS, Zientara GP, et al. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion-weighted magnetic resonance imaging techniques. *J Pediatr*. 1999;134(5):631–634.
107. Roelants-van AM, Groenendaal F, Eken P, de Vries LS. Parenchymal brain injury in preterm infant: comparison of cranial ultrasound, MRI and neurodevelopmental outcome. *Neuropediatrics*. 2001;32(2):80–89.
108. Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):844–852.
109. Ricci D, Anker S, Cowan F, et al. Thalamic atrophy in infants with PVL and cerebral visual impairment. *Early Hum Dev*. 2006;82(9):591–595.
110. Oflazoglu U, Alacacioglu A, Somali I, Yuce M, Buyruk AM, Varol U, vd. Prognostic Value of Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet/Lymphocyte Ratio (PLR) and Mean Platelet Volume (MPV) In Patients with Colorectal Carcinoma [Izmir Oncology Group(IZOG) Study]. *Acta Oncologica Turcica*. 2017;50(1):1-6.
111. Farzaneh F, Ghobadi S, Absalan A. The accuracy of selected hematology and inflammatory indices for predicting preterm labor; a cross-sectional study. *Immunopathologia Persa*. 2019; 5(1):e05-e05.
112. Wang J, Zhu QW, Cheng XY, Liu J yue, Zhang L li, Tao YM, vd. Assessment efficacy of neutrophil-lymphocyte ratio and monocyte-lymphocyte ratio in preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2019; 132:29-34.
113. McFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets Are Not Just for Clots. *Transfus Med Rev*. 2015; 29(2):110-9.
114. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, Özçimen EE, Silahlı M, Yumru AE, vd. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *Journal of the Turkish German Gynecology Association*. 01 Eylül 2017;18(3):122-6.
115. Sun Y, Li W, Li AJ, Su H, Yue J, Yu J. Increased systemic immune-inflammation index independently predicts poor survival for hormone receptor-negative, HER2-positive breast cancer patients. 2019; Erişim adresi: <http://doi.org/10.2147/CMAR.S190335>
116. Pergialiotis V, Konstantopoulos P, Karampetsou N, et al. Calprotectin levels in necrotizing enterocolitis: a systematic review of the literature. *Inflamm Res* 2016; 65:847-852.
117. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Care Med* 2001;163:1723-1729.
118. Yeo KT, Thomas R, Chow SS, et al. Improving incidence trends of severe intraventricular haemorrhages in preterm infants <32 weeks gestation: a cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020; 105:145.
119. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. (2019) Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. *PLoS ONE* 14(12): e0226679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226679>
120. Bajwa NM, Berner M, Worley S, et al. Population based age stratified morbidities of premature infants in Switzerland. *Swiss MedWkly* 2011; 141:w13212.

121. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009; 301:2225.
122. Handley SC, Sun Y, Wyckoff MH, Lee HC. Outcomes of extremely preterm infants after delivery room cardiopulmonary resuscitation in a population-based cohort. *J Perinatol* 2015; 35:379
123. Mian Q, Cheung PY, O'Reilly M, et al. Impact of delivered tidal volume on the occurrence of intraventricular haemorrhage in preterm infants during positive pressure ventilation in the delivery room. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2019; 104:F57.
124. Roberts JC, Javed MJ, Hocker JR, Wang H, Tarantino MD. Risk factors associated with intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2018 Jan;29(1):25-29. doi: 10.1097/MBC.0000000000000661. PMID: 28901997
125. Vinukonda G, Dummula K, Malik S, Hu F, Thompson CI, Csiszar A, Ungvari Z, Ballabh P. Effect of prenatal glucocorticoids on cerebral vasculature of the developing brain. *Stroke*. 2010 Aug;41(8):1766-73. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.588400. Epub 2010 Jul 8. PMID: 20616316; PMCID: PMC2920046.
126. Amer R, Moddemann D, Seshia M, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Infants Born at <29 Weeks of Gestation Admitted to Canadian Neonatal Intensive Care Units Based on Location of Birth. *J Pediatr* 2018; 196:31.
127. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Pediatr* 2014; 164:1005.
128. Sloane AJ, Flannery DD, Lafferty M, et al. Hypertensive disorders during pregnancy are associated with reduced severe intraventricular hemorrhage in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2019; 39:1125.
129. F. Khodapanahandeh, N. Khosravi, and T. Larijani, "Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants in Tehran, Iran," *Turkish Journal of Pediatrics*, vol. 50, no. 3, pp. 247–252, 2008.
130. Pazandak C, Mir IN, Brown LS, Chalak LF. Placental Pathology, Cerebral Blood Flow, and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Is There a Link? *Pediatr Neurol* 2020; 108:65.
131. Bierstone D, Wagenaar N, Gano DL, et al. Association of Histologic Chorioamnionitis With Perinatal Brain Injury and Early Childhood Neurodevelopmental Outcomes Among Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 2018; 172:534
132. Coskun Y, Isik S, Bayram T, Urgan K, Sakarya S, Akman I. A clinical scoring system to predict the development of intraventricular hemorrhage (IVH) in premature infants. *Childs Nerv Syst*. 2018 Jan;34(1):129-136. doi: 10.1007/s00381-017-3610-z. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29026981.
133. Beltempo M, Wintermark P, Lemyre B, et al. Predictors of Severe Neurologic Injury on Ultrasound Scan of the Head and Risk Factor-based Screening for Infants Born Preterm. *J Pediatr* 2019; 214:27.
134. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal Prediction Model for Severe Intraventricular Hemorrhage and the Effect of Early Postnatal Acidosis. *Child's Nerv Syst* 2018 34(11):2215–22. 2018 Jun 18;34(11):2215–22.
135. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev* 2012; 34:201.
136. Lee JY, Kim HS, Jung E, Kim ES, Shim GH, Lee HJ, Lee JA, Choi CW, Kim EK, Kim BI, Choi JH. Risk factors for periventricular-intraventricular hemorrhage in premature infants. *J Korean Med Sci*. 2010 Mar;25(3):418-24. doi: 10.3346/jkms.2010.25.3.418. Epub 2010 Feb 17. PMID: 20191041; PMCID: PMC2826744.
137. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics . Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. (2016) 137:1–6.

138. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network . Trends and outcomes of patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* (2017) 34:441–50. 10.1055/s-0036-1593351
139. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* (2014) 164:264–70. 10.1016/j.jpeds.2013.09.045
140. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* (2015) 20:232–7. 10.1016/j.siny.2015.02.004
141. Khanafer-Larocque I, Soraisham A, Stritzke A, Al Awad E, Thomas S, Murthy P, Kamaluddeen M, Scott JN, Mohammad K. Intraventricular Hemorrhage: Risk Factors and Association With Patent Ductus Arteriosus Treatment in Extremely Preterm Neonates. *Front Pediatr.* 2019 Oct 22;7:408. doi: 10.3389/fped.2019.00408. PMID: 31696098; PMCID: PMC6817605.
142. Kaukola T, Herva R, Perhomaa M, Pääkkö E, Kingsmore S, Vainionpää L, Hallman M. Population cohort associating chorioamnionitis, cord inflammatory cytokines and neurologic outcome in very preterm, extremely low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2006 Mar;59(3):478-83. doi: 10.1203/01.pdr.0000182596.66175.ee. PMID: 16492993.
143. Moscuza F, Belcari F, Nardini V, Bartoli A, Domenici C, Cuttano A, Ghirri P, Boldrini A. Correlation between placental histopathology and fetal/neonatal outcome: chorioamnionitis and funisitis are associated to intraventricular haemorrhage and retinopathy of prematurity in preterm newborns. *Gynecol Endocrinol.* 2011 May;27(5):319-23. doi: 10.3109/09513590.2010.487619. Epub 2010 Jun 8. PMID: 20528214.
144. Zanardo V, Vedovato S, Suppiej A, Trevisanuto D, Migliore M, Di Venosa B, Chiarelli S. Histological inflammatory responses in the placenta and early neonatal brain injury. *Pediatr Dev Pathol.* 2008 Sep-Oct;11(5):350-4. doi: 10.2350/07-08-0324.1. Epub 2008 Feb 14. PMID: 18275252.
145. Olomu IN, Hecht JL, Onderdonk AO, Allred EN, Leviton A; Extremely Low Gestational Age Newborn Study Investigators. Perinatal correlates of Ureaplasma urealyticum in placenta parenchyma of singleton pregnancies that end before 28 weeks of gestation. *Pediatrics.* 2009 May;123(5):1329-36. doi: 10.1542/peds.2008-1113. PMID: 19403499; PMCID: PMC2824163.
146. Viscardi RM, Hashmi N, Gross GW, Sun CC, Rodriguez A, Fairchild KD. Incidence of invasive ureaplasma in VLBW infants: relationship to severe intraventricular hemorrhage. *J Perinatol.* 2008 Nov;28(11):759-65. doi: 10.1038/jp.2008.98. Epub 2008 Jul 3. PMID: 18596706; PMCID: PMC5334544.
147. Kassal R, Anwar M, Kashlan F, Smulian J, Hiatt M, Hegyi T. Umbilical vein interleukin-6 levels in very low birth weight infants developing intraventricular hemorrhage. *Brain Dev.* 2005 Oct;27(7):483-7. doi: 10.1016/j.braindev.2004.12.003. PMID: 16198205.
148. Krediet TG, Kavelaars A, Vreman HJ, Heijnen CJ, van Bel F. Respiratory distress syndrome-associated inflammation is related to early but not late peri/intraventricular hemorrhage in preterm infants. *J Pediatr.* 2006 Jun;148(6):740-6. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.037. PMID: 16769379.
149. Kallankari H, Kaukola T, Ojaniemi M, Herva R, Perhomaa M, Vuolteenaho R, Kingsmore SF, Hallman M. Chemokine CCL18 predicts intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Ann Med.* 2010 Sep;42(6):416-25. doi: 10.3109/07853890.2010.481085. PMID: 20608885.
150. Akdogan M, Ustundag Y, Cevik SG, Dogan P, Dogan N. Correlation between systemic immune-inflammation index and routine hemogram-related inflammatory markers in the prognosis of retinopathy of prematurity. *Indian J Ophthalmol.* 2021 Aug;69(8):2182-2187. doi: 10.4103/ijo.IJO_2745_20. PMID: 34304206; PMCID: PMC8482948.
151. Kusters CD, Chen ML, Follett PL, Dammann O. "Intraventricular" hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: How are they related? *J ChildNeurol* 2009;24:1158-70.

152. Abiramalatha T, Devi U, Nagaraj S, Ramya GM, Tangirala S, Chandrasekaran A. Determination of Predictors of Brain Injury in Very Preterm Infants - A Retrospective Cohort Study. *Neurol India*. 2022 Jul-Aug;70(4):1610-1614. doi: 10.4103/0028-3886.355129. PMID: 36076666
153. Logan JW, Westra SJ, Allred EN, Shea M, Kuban K, Paneth N, *et al*. Antecedents of perinatal cerebral white matter damage with and without intraventricular hemorrhage in very preterm newborns. *Pediatr Neurol* 2013;49:88-96.
154. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, Stoll BJ, Carlo WA, *et al*. Association of neurodevelopmental outcomes and neonatal morbidities of extremely premature infants with differential exposure to antenatal steroids. *JAMA Pediatr* 2016;170:1164-72. 18.
155. Crowther CA, Middleton PF, Voysey M, Askie L, Duley L, Pryde PG, *et al*. AMICABLE Group. Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002398.
156. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, *et al*. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol* 2015;11:192-208
157. Romero-Guzman GJ, Lopez-Munoz F. [Prevalence and risk factors for periventricular leukomalacia in preterm infants. A systematic review]. *Rev Neurol* 2017;65:57-62.
158. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain injury and altered brain growth in preterm infants: Predictors and prognosis. *Pediatrics* 2014;134:e444-53
159. Kadhim HJ, Tabarki B, Verellen G, *et al*. Inflammatory cytokines in the pathogenesis of periventricular leukomalacia. *Neurology* 2001;56:1278–84. [PubMed: 11376173]
160. Ellison VJ, Mocatta TJ, Winterbourn CC, *et al*. The relationship of CSF and plasma cytokine levels to cerebral white matter injury in the premature newborn. *Pediatr Res* 2005;57:282–6.
161. Nitsos I, Rees SM, Duncan J, *et al*. Chronic exposure to intra-amniotic lipopolysaccharide affects the ovine fetal brain. *J Soc Gynecol Investig* 2006;13:239–47.
162. Lehnardt S, Lachance C, Patrizi S, *et al*. The toll-like receptor TLR4 is necessary for lipopolysaccharide-induced oligodendrocyte injury in the CNS. *J Neurosci* 2002;22:2478–86.
163. Dammann O, O'Shea TM. Cytokines and perinatal brain damage. *Clin Perinatol*. 2008; 35:643–63.
164. Leviton A, *et al*. The Relationship between Early Concentrations of 25 Blood Proteins and Cerebral White Matter Injury in Preterm Newborns: The ELGAN Study. *J Pediatr*. 2011b; 158:897–903. e5. [PubMed: 21238986]
165. Leviton A, Allred EN, Dammann O, Engelke S, Fichorova RN, Hirtz D, Kuban KC, Ment LR, O'shea TM, Paneth N, Shah B, Schreiber MD; ELGAN Study Investigators. Systemic inflammation, intraventricular hemorrhage, and white matter injury. *J Child Neurol*. 2013 Dec;28(12):1637-45. doi: 10.1177/0883073812463068
166. Sun Y, Chen C, Zhang X, Weng X, Sheng A, Zhu Y, Chen S, Zheng X, Lu C. High Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Early Predictor of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Pediatr*. 2019 Nov 12;7:464. doi: 10.3389/fped.2019.00464.